

# Il “fegato grasso” del bambino: malattia o disturbo cosmetico?

GIUSEPPE MAGGIORE, MARCO SCIVERES

Dipartimento di Medicina della Procreazione e della Età Evolutiva, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

*È un problema corrente? O solo un problema emergente? Tutte e due le cose: è corrente perché riguarda fino al 10% dei bambini e degli adolescenti, ed è emergente perché prima pochi se ne accorgevano. Forse non è un problema grave: meglio così.*

Il termine di **malattia grassa del fegato** (*fatty liver disease* o FLD) definisce una condizione di accumulo di grasso (steatosi) all'interno degli epatociti. Nell'adulto, in relazione al rilevante ruolo eziologico dell'alcol nel determinismo di una steatosi, è stato coniato il termine di **NAFLD** (*non-alcoholic fatty liver disease*) per indicare una condizione in cui si verifichi una “malattia grassa del fegato” in assenza di un significativo consumo di alcol. Per quanto concerne l'età pediatrica, a eccezione di rare condizioni di epatopatia alcolica nell'adolescente, che è comunque opportuno escludere, la specificazione di “non alcolica” sembra superflua.

Lo spettro delle lesioni della malattia grassa del fegato comprende almeno tre condizioni: una di **steatosi isolata** senza infiammazione e/o fibrosi, caratterizzata esclusivamente da un accumulo di trigliceridi in grossi vacuoli nel citoplasma dell'epatocita; una condizione più complessa, definita nel 1980 come **steatoepatite** (*non-alcoholic steatohepatitis* o NASH), in cui alla steatosi si associano una infiammazione e una fibrosi di grado variabile, potenzialmente evolutiva, e infine una condizione di **cirrosi**, in cui la steatosi può perfino diventare assai poco rilevante<sup>1</sup>.

La FLD è stata descritta e via via riconosciuta con sempre maggiore frequenza anche in età pediatrica a partire

## “FATTY LIVER” IN CHILDREN: LIVER DISEASE OR COSMETIC ABNORMALITY?

(*Medico e Bambino* 2007;26:105-110)

### Key words

*Fatty liver, Steatosis, Steatohepatitis, Obesity*

### Summary

*Fatty liver disease (FLD) is the term used to describe a spectrum of liver disorders characterized by macrovesicular steatosis. In adults and adolescents alcohol consumption in amounts considered to be harmful to the liver must be excluded. Because of the likelihood of having FLD is directly proportional to body mass index, given the increasing prevalence of obesity, non-alcoholic FLD (NAFLD) is an important public health problem. There are two recognized histologic pattern of NAFLD: fatty liver alone and steatohepatitis (NASH). The latter represents a shift from simple steatosis to an inflammatory component. NASH is described by grading that indicates the activity of the inflammatory lesion and by staging that reflects the progressive degree of fibrosis. The presence of fat in the liver can be suggested by various imaging modalities, however no current non invasive methods can distinguish NASH from NAFLD. Liver biopsy remains the gold standard for staging and grading. The presence, degree and pattern of aminotransferase elevation are non specific and do not distinguish between fatty liver alone and NASH. Prevalence of FLD in unselected children is about 10% and it increases with age; in selected population such as obese children it reaches about 50% of cases. Obesity and insulin resistance are key factors in exacerbating hepatic inflammation and fibrogenesis. There is no effective treatment of NAFLD, but there are several approach to this problem including weight reduction by diet and exercise, pharmacologic treatment of insulin resistance and use of drugs such as antioxidant ( $\alpha$ -tocopherol) or insulin sensitizer such as metformin.*

dal 1983, fino a diventare oggi certamente la più comune malattia epatica nel bambino e nell'adolescente. Questo sia in relazione a una sua più precisa caratterizzazione diagnostica che anche, verosimilmente, in relazione al drammatico incremento del sovrappeso e dell'obesità nella popolazione pediatrica<sup>2</sup>.

Nell'ambito della FLD in età pediatrica, la *steatosi isolata rappresenta la*

*manifestazione più comune*, mentre l'incidenza di cirrosi secondaria a una FLD è bassa, anche se sono descritti casi di pazienti adulti con cirrosi secondaria a NAFLD complicata da epatocarcinoma, che avevano sofferto di FLD in età pediatrica.

Di FLD, esistono una forma primitiva e una secondaria (*Tabella I*); quest'ultima dovuta eventualmente a farmaci, a

## Problemi correnti

nutrizione parenterale, a procedure chirurgiche, ma specialmente secondaria ad alcune malattie metaboliche quali, ad esempio, la “malattia di Wilson” o la “intolleranza ereditaria al fruttosio”. L'ipotesi di una malattia metabolica clinicamente silente o paucisintomatica va infatti sempre tenuta in considerazione nel bilancio diagnostico di una FLD in età pediatrica, specialmente in assenza di un aumento significativo dell'indice di massa corporea. Esiste poi una FLD secondaria a un ipopituitarismo che si associa a obesità e a sindrome metabolica, secondaria a danno ipotalamico. L'ipopituitarismo è abitualmente secondario a procedure chirurgiche per l'ablazione di un craniofaringioma. In questi pazienti l'esordio della FLD è più precoce e l'evoluzione in cirrosi più frequente<sup>3</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA

I risultati degli studi di prevalenza sulla FLD sono influenzati dalla sensibilità della metodica utilizzata per la diagnosi. Ad esempio, la biopsia epatica, che rappresenta il “gold standard diagnostico” di tale condizione, non è certamente una metodica diagnostica applicabile a uno studio di popolazione.

Nella popolazione adulta, un quadro ecografico di fegato iperecogeno (“bright liver”), testimone di una steatosi del parenchima epatico è presente in circa il 15% degli individui. Se si utilizza invece una tecnica di “imaging” più sensibile come la risonanza magnetica, la percentuale sale fino al 31%. Questo dato corrisponde bene ai dati di prevalenza di NAFLD del 33% tra i candidati (adulti) alla donazione di fegato da vivente e alla prevalenza di NAFLD (circa il 30%) su studi autoptici, con una prevalenza di steatoepatite di circa 10 volte inferiore (3%). La prevalenza di FLD aumenta progressivamente con l'età. Nell'adulto, la NAFLD si associa con elevata frequenza al diabete mellito di tipo 2 (50%) e alla obesità (75%) ed è praticamente costante nel paziente diabetico obeso.

Studi in età pediatrica su una popolazione non selezionata, effettuati negli USA e in Asia utilizzando l'elevazione delle transaminasi e l'ecografia quali

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI UNA “MALATTIA GRASSA DEL FEGATO” IN ETÀ PEDIATRICA

#### PRIMITIVA

#### SECONDARIA

##### Cause generali e nutrizionali

Rapida perdita di peso  
Malnutrizione proteino-calorica  
Malattia sistemica acuta  
Nutrizione parenterale totale  
Malattia celiaca  
Malattie infiammatorie croniche intestinali  
Sindrome di Mauriac  
Contaminazione batterica dell'intestino tenue

##### Disfunzione ipotalamica

Rimozione chirurgica di craniofaringioma

##### Cause metaboliche

Fibrosi cistica  
Malattia di Wilson  
Intolleranza ereditaria al fruttosio  
Deficit di alfa-1 antitripsina  
Galattosemia  
Malattia da accumulo degli esteri del colesterolo  
Malattia di Wolmann  
Glicogenosi  
Malattie mitocondriali  
Errori congeniti della ossidazione degli acidi grassi  
A/lipoproteinemie  
Malattia di Schwachman  
Lipodistrofie  
Sindrome di Reye

##### Cause tossiche

Farmaci (corticosteroidi, estrogeni, metotrexate, zidovudina, ASA)  
Etanolo  
Ecstasy  
Ipervitaminosi A  
Micotossine (*Amanita phalloides*)  
Fosforo

Tabella 1

criteri diagnostici, hanno ritrovato una prevalenza di FLD di circa il 3%. Se si seleziona la popolazione sul criterio dell'eccesso di peso, tale prevalenza aumenta progressivamente. Uno studio italiano effettuato nel 1997 su 72 bambini obesi ha trovato una prevalenza di fegato iperecogeno agli ultrasuoni del 53%<sup>4</sup>; di questi individui circa la metà (25% del totale) aveva un aumento delle aminotransferasi. Un più recente studio cinese su un campione di eguale numerosità ha mostrato valori di iperecogenicità epatica più elevati (77%) con tuttavia una simile prevalenza di ipertransaminasemia (24%)<sup>5</sup>.

Uno studio recente, infine, ha valutato retrospettivamente, in California, la prevalenza di steatosi istologica, sulla base del riscontro autoptico, in una popolazione di oltre 700 bambini e adole-

scanti (2-19 anni). Questo studio ha confermato che la steatosi è la principale anomalia istopatologica riscontrata nella popolazione pediatrica con una prevalenza media del 9,6%. Questa prevalenza aumenta con l'età (dallo 0,7% del bambino dai 2 ai 4 anni al 17% dei ragazzi dai 15 ai 19 anni), predilige alcune etnie (asiatici, ispanici) ed è presente in circa un terzo (38%) della popolazione di bambini obesi<sup>6</sup>.

### PATOGENESI

Il fegato ha un ruolo centrale nel metabolismo lipidico, ma i meccanismi patogenetici responsabili della FLD sono ancora poco conosciuti, in particolare quelli responsabili dell'evoluzione da una semplice condizione di steatosi a

## Il "fegato grasso" del bambino: malattia o disturbo cosmetico?

quella di steatoepatite, in cui si verifica un danno progressivo epatocellulare per lo sviluppo di fibrosi. Esistono certamente fattori genetici che favoriscono lo sviluppo di FLD e che correlano con il manifestarsi della sindrome metabolica, che associa ipertensione arteriosa, iperlipemia, diabete di tipo 2 e iperuricemia già sin dalla adolescenza.

I meccanismi della steatosi, che rappresenta il primo gradino della FLD, sono strettamente legati alla regolazione del metabolismo dei lipidi e, in particolare, sono direttamente correlati con le elevate concentrazioni di acidi grassi liberi (FFA). I trigliceridi e i carboidrati in eccesso della dieta vengono infatti trasformati in FFA; raggiungono il fegato con il circolo portale e da questo sono in parte rilasciati nel circolo ematico per essere utilizzati dal muscolo come fonte energetica e in parte riesterificati a trigliceridi e accumulati perifericamente nel tessuto adiposo. Durante il digiuno i trigliceridi accumulati nel tessuto adiposo sono riidrolizzati a FFA e trasportati nel fegato dove entrano nella catena dell'ossidazione mitocondriale.

Nell'epatocita produrranno un accumulo di trigliceridi, e quindi una steatosi, tutte quelle condizioni eventualmente responsabili di:

- un eccessivo carico epatico di acidi grassi liberi (digiuno protratto, trattamento con corticosteroidi);
- un aumento della neosintesi epatica di acidi grassi liberi (diabete, eccesso di carboidrati nella dieta, eccesso di glucosio nella nutrizione parenterale);
- un ridotto legame tra trigliceridi e lipoproteine VLDL (ipo/abeta-lipoproteinemia);
- una riduzione della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale degli acidi grassi.

Esiste inoltre una correlazione diretta tra insulino-resistenza periferica e rischio di FLD verosimilmente legata al fatto che l'insulino-resistenza aumenta l'afflusso di acidi grassi liberi al fegato e favorisce lo stress ossidativo. A riprova del ruolo centrale dell'insulino-resistenza tra i meccanismi patogenetici della FLD è la prova dell'efficacia terapeutica della metformina, un farmaco il cui ruolo primario è quello di

aumentare la sensibilità epatica all'insulina.

Il fegato steatosico è ritenuto essere particolarmente vulnerabile a un "secondo insulto" eventualmente responsabile dell'attivazione di un processo infiammatorio responsabile dell'evoluzione in steatoepatite. Questo secondo "insulto" potrebbe derivare da sostanze prodotte dal tessuto adiposo (adipocitochine) per lo stress ossidativo che produce radicali liberi citotossici per ossidazione dei lipidi o da endotossine provenienti dai batteri residenti nell'intestino. Nel modello animale, l'eccesso di deposito intracellulare grasso, ad esempio, favorisce la perossidazione lipidica i cui prodotti finali, legandosi con legami covalenti alle proteine dell'epatocita, stimolano la chemiotassi dei neutrofilo e la sintesi di citochine pro-infiammatorie, attivando le cellule stellate a produrre collagene e quindi a sviluppare fibrosi<sup>7,8</sup>.

Nei pazienti adulti con NAFLD i valori sierici di leptina, ormone sintetizzato nel tessuto adiposo che limita l'accumulo di trigliceridi, risultano elevati; tali valori, mentre correlano direttamente con il grado di steatosi, non rappresentano tuttavia un fattore predittivo certo di sviluppo di steatoepatite né di severità della infiammazione epatica o della fibrosi. D'altronde il topo obeso *ob-/ob*, con difetto genetico di leptina che si caratterizza per una grave insulino-resistenza e una marcata steatosi, non sviluppa abitualmente steatoepatite e/o fibrosi.

### CLINICA E ANOMALIE BIOUMORALI

Nell'adulto la NAFLD è abitualmente una complicanza epatica della "sindrome metabolica" che è caratterizzata da adiposità "viscerale", ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e diabete mellito di tipo 2 (Tabella II). La malattia è prevalente nel sesso femminile, e la principale malattia in diagnosi differenziale è l'epatopatia alcolica. Nel bambino invece la FLD prevale nel sesso maschile ed è generalmente asintomatica; solo occasionalmente è segnalato un senso di fastidio e di pesantezza all'ipochondrio destro. Il paziente-tipo è un preadolescente, in sovrappeso o obeso, in cui è stata occasionalmente riscontrata una elevazione moderata e comunque fluttuante delle aminotransferasi (di solito < 10 volte la norma e con rapporto AST/ALT < 1), in presenza eventualmente di un aumento moderato delle  $\gamma$ GT (< 5 volte la norma) o in cui un esame ecografico dell'addome abbia segnalato la presenza di un fegato "iperrecogono". L'esame clinico di solito non comporta il rilievo di una organomegalia, anche se questa può essere di difficile apprezzamento a causa dell'obesità. Una *acantosi nigricans* testimone di un iperinsulinismo è presente in un discreto numero di pazienti. Abitualmente la steatosi "semplice" si caratterizza per la presenza di una normale attività delle aminotransferasi, anche se una normale attività aminotransferasica non esclude tuttavia la diagnosi di NASH. Un'alterata tolleranza glucidica (glicemia

#### PRINCIPALI DIFFERENZE TRA LA "MALATTIA GRASSA DEL FEGATO" DEL BAMBINO E DELL'ADULTO

	Adulti	Bambini e adolescenti
<b>Prevalenza</b>	F > M	M > F
<b>Lesioni istopatologiche</b>	Degenerazione epatocellulare ( <i>ballooning</i> , corpi di Mallory, megamitocondri) Fibrosi perisinusoidale (NASH di tipo 1)	Infiammazione dello spazio portale con fibrosi (NASH di tipo 2)
<b>Diagnosi differenziale</b>	Principalmente l'epatopatia alcolica e il danno da farmaci	Malattie metaboliche del fegato: in particolare la malattia di Wilson, ma non solamente

Tabella II

## Problemi correnti

mia a due ore da un carico orale di 1,75 g/kg di peso < 199 mg/dl) e/o una elevazione dei trigliceridi o della colesterolemia totale o di entrambi sono presenti in circa il 10% dei casi. Una evidenza di insulino-resistenza, identificata da valori elevati di insulinemia a digiuno o tramite la formula dell'*homeostatic model assessment* ( $HOMA = \text{insulina} \times \text{glicemia} / 22,5$ ), è presente in oltre l'80% dei casi (range di normalità di  $HOMA < 2$ ). L'insulino-resistenza non correla obbligatoriamente con valori elevati di indice di massa corporea (BMI), per cui è possibile riscontrarla anche in individui con BMI < 85° centile per l'età. In alcuni pazienti può anche essere presente un aumento della ferritina e della saturazione della transferrina. La funzionalità epatocellulare è generalmente normale. Come in molte malattie epatiche non necessariamente immunomediata potranno essere presenti a basso titolo alcuni autoanticorpi non organo-specifici quali gli anticorpi antinucleo e gli antimuscolo liscio con fluorescenza comunque limitata ai vasi o ai glomeruli.

### IMAGING

Gli ultrasuoni e la risonanza magnetica sono metodologie efficaci per evidenziare accumuli moderati o severi di grasso nel fegato. Un accumulo di grasso incrementa la ecogenicità del parenchima epatico agli ultrasuoni (*Figura 1*), comparata alla ecogenicità della corteccia renale o della milza, e le immagini vascolari intraepatiche risultano più nitide per contrasto. Viceversa, l'immagine TC di un fegato steatosico risulta ipodensa e appare più scura della milza. Nell'adulto l'ecografia ha una sensibilità diagnostica nella valutazione di una FLD compresa tra il 60% e il 94% e una specificità tra il 73% e il 93%. La sensibilità diagnostica degli ultrasuoni aumenta con il grado di sovraccarico parenchimale di grasso e una steatosi di almeno il 30% è ottimale per una sua positiva identificazione. L'ecografia ha tuttavia importanti limitazioni: è operatore e strumento-dipendente, e i risultati quindi non sono necessariamente riproducibili. La risonanza magnetica è certamente più accurata e riproducibile,



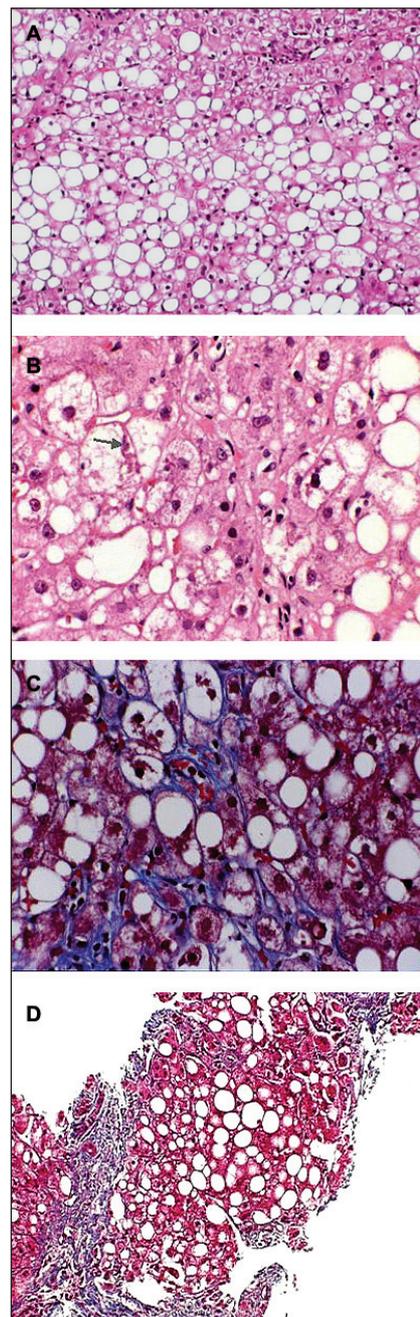
**Figura 1.** Fegato iperecogeno da FLD.

specialmente se associata alla spettroscopia che può misurare con precisione la quantità di grasso parenchimale. Nessuna di queste metodiche permette tuttavia di distinguere tra forme di steatosi isolata e steatoepatite.

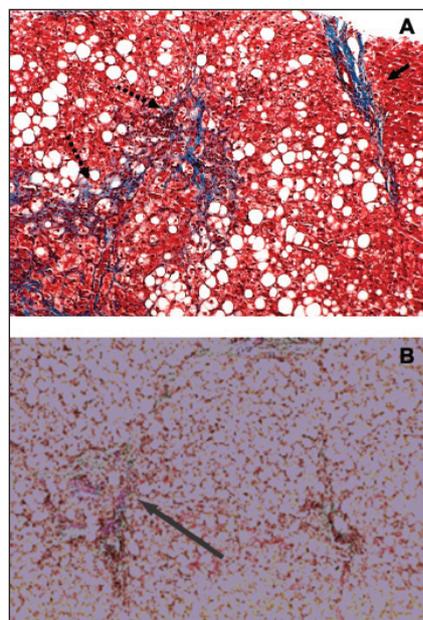
### ISTOLOGIA

È il "gold standard" per la diagnosi di FLD. La steatosi deve riguardare almeno il 5-10% delle cellule ed è prevalentemente di tipo macrovacuolare, anche se una componente microvacuolare, più tipica della patologia metabolica del fegato, può essere presente in proporzione variabile. In caso di steatoepatite, accanto alla steatosi, sarà presente una infiammazione lobulare di grado variabile; negli adulti è tipica la presenza di una degenerazione "a pallone" (*ballooning*) di alcuni epatociti con formazione di "corpi di Mallory" (aspetti caratteristici della degenerazione cellulare) e di "megamitocondri" circondati da un infiltrato infiammatorio misto (linfociti, neutrofili, macrofagi), con incremento della deposizione di collagene in sede perivenulare (*Figura 2*). Per una migliore definizione diagnostica la NASH è stata distinta in diversi gradi che caratterizzano l'attività infiammatoria e in più stadi che riflettono il grado della fibrosi. Inoltre è stato recentemente validato un punteggio di attività che comprende 14 varianti istologiche: un punteggio > 5 definisce una condizione di NASH, mentre un punteggio < 3 la nega<sup>9</sup>. Nel bambino il quadro istopatologico sembra differire da quello

dell'adulto per la scarsa presenza di quadri di degenerazione epatocitaria (*ballooning*, corpi di Mallory), per le caratteristiche dell'infiltrato infiammatorio, composto quasi esclusivamente da linfociti e per la sua sede prevalente-



**Figura 2.** Lesioni istopatologiche elementari della FLD: steatosi isolata (A); degenerazione balloniforme (*ballooning*) degli epatociti con presenza di megamitocondri (freccia) (B); fibrosi perivenulare (C) e cirrosi con steatosi lobulare (D).



**Figura 3.** Lesioni tipiche di una steatoepatite dell'adulto (A) con steatosi macrovacuolare e fibrosi perisinusoidale (freccia tratteggiata), compatibile con una NASH di tipo 1. Diffusa steatosi macrovacuolare (B) in un paziente pediatrico con infiammazione e fibrosi portale (freccia), caratterizzante il quadro di una NASH di tipo 2.

mente periportale. Tale infiltrato è associato, in almeno la metà dei pazienti, a una fibrosi di grado variabile, anche se raramente severa, che correla positivamente con l'età e con il BMI. Questa osservazione ha comportato una differenziazione istopatologica della NASH in due specifici sottotipi: il tipo 1 caratteristico dell'adulto e il tipo 2 prevalente in età pediatrica<sup>10</sup> (Figura 3).

## DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico di FLD nel bambino è abitualmente posto sulla base di un riscontro ecografico di una iperecogenicità del fegato, eventualmente associato a una elevazione della attività delle aminotransferasi. La diagnosi di FLD deve contemplare obbligatoriamente l'esclusione delle forme eventualmente secondarie a una specifica malattia metabolica (Tabella I). La diagnosi si baserà su una accurata anamnesi (ingestione di alcol nell'adolescente, eventuale uso di farmaci) e su un esame obiettivo mirato alla misurazione

dei principali parametri nutrizionali (BMI, circonferenza addominale, plica tricipitale per la valutazione della massa grassa e circonferenza del braccio per la valutazione della massa magra). Andrà misurata in più occasioni la pressione arteriosa e ricercata una *acantosi nigricans*. Va segnalato come, nonostante le numerose campagne di informazione che pubblicizzano l'attuale "epidemia" di obesità, i pediatri e i pediatri gastroenterologi tendano a "sottodiagnosticare" un eccesso di peso specialmente nel bambino di età < 5 anni e quindi a sottostimare la necessità di esami di screening per una FLD<sup>11</sup>. Gli esami di laboratorio accerteranno eventualmente la presenza di una insulino-resistenza, di una ridotta tolleranza glucidica, di una iperlipemia, ed eventualmente esploreranno i livelli di alcuni specifici marcatori di attivazione del tessuto adiposo (adiponectina, TNF- $\alpha$ ).

Nonostante il suo riconosciuto ruolo diagnostico, l'uso sistematico della biopsia epatica nel bilancio diagnostico di una FLD è ancora oggetto di discussione. I motivi che eventualmente inducono a effettuare una biopsia epatica sono la conferma della diagnosi di FLD e la caratterizzazione della severità del danno, cioè se si tratti di una steatosi, di una steatoepatite o di una "steatocirrosi". L'esame biopsico è sicuramente indicato nei pazienti con significativa e persistente elevazione delle aminotransferasi e nei casi in cui l'elevazione degli enzimi epatici persista anche dopo una riduzione di almeno il 10% del peso corporeo. L'attuale ricerca clinica è mirata alla validazione di test biomorali non invasivi eventualmente predittivi di fibrosi, che permettano di selezionare i pazienti da sottoporre a procedure invasive. Singoli parametri biomorali quali bassi livelli di adiponectina o elevati livelli di TNF- $\alpha$  e/o di leptina permetterebbero l'elaborazione di uno score predittivo di NASH.

## TRATTAMENTO

Il trattamento della FLD è in primo luogo quello dell'eccesso di peso<sup>12</sup>. Nei pazienti con steatosi isolata o con NASH, per combattere l'iperinsulinismo è

consigliata in prima istanza una dieta moderatamente ipocalorica, associata a un moderato esercizio aerobico (almeno 30 minuti, 2-3 volte alla settimana), che produca una progressiva riduzione del peso e un controllo della ridotta tolleranza glucidica e/o dell'iperlipemia, se presenti. Esiste evidenza nel bambino e nell'adolescente che un programma sufficientemente protratto di modifica dello stile di vita, caratterizzato da una attività fisica moderata e costante e da riduzione significativa del peso, produca un significativo miglioramento dell'insulino-resistenza, della tolleranza glucidica, dell'iperlipemia, degli indici di epatocitosi e del quadro ecografico anche nei pazienti con BMI nel range di normalità<sup>13</sup>. La riduzione di peso non deve essere drastica e di solito comunque non superiore a 0,5 kg/settimana. A parità di apporto calorico, una dieta a basso indice glicemico sembrerebbe più efficace, nel ridurre l'eccesso di peso, rispetto a una dieta esclusivamente ipolipidica.

Per quanto concerne il trattamento farmacologico della NAFLD, alcuni farmaci sono stati testati con differenti risultati. L'acido ursodeossicolico, dopo una iniziale impressione favorevole, è risultato inefficace. Uno studio pilota in aperto ha confermato nel bambino l'efficacia di una terapia antiossidante con vitamina E ( $\alpha$ -tocoferolo), in particolare nei confronti dell'aumento delle transaminasi. Alcuni studi randomizzati, sempre in aperto e nell'adulto, hanno dimostrato la buona tolleranza e l'efficacia della *metformina* (2 g per 12 mesi), se paragonata a dosi elevate di vitamina E (800 mg) e alla sola dieta ipocalorica nell'indurre una significativa riduzione degli enzimi epatici, dell'insulino-resistenza e anche della fibrosi e della necroinfiammazione istologica. Un recente studio pilota in aperto con metformina su un piccolo numero di pazienti in età pediatrica con NASH documentata istologicamente ha confermato la tollerabilità e l'efficacia di questo farmaco anche nel bambino nei confronti dell'attività citolitica, dell'insulino-resistenza, del grasso epatico misurato tramite RM e della qualità di vita dei pazienti<sup>14</sup>. Uno studio multicentrico randomizzato e controllato in cieco (il primo!) in età pe-

## Problemi correnti

diatrice denominato TONIC (*Treatment of non alcoholic liver disease in children*) con tre bracci (vitamina E, metformina

### MESSAGGI CHIAVE

□ La "malattia grassa del fegato" è una sindrome clinico-patologica, multietimologica, che comprende un ampio spettro di lesioni che vanno dalla semplice steatosi alla steatoepatite, malattia infiammatoria che produce degenerazione cellulare e fibrosi eventualmente progressiva fino alla cirrosi.

□ Una FLD è presente in circa il 10% della popolazione pediatrica generale e in oltre il 50% di una popolazione di bambini e adolescenti obesi.

□ Il cardine patogenetico di una FLD "primitiva" è l'insulino-resistenza; l'acantosi nigricans ne è il corrispettivo clinico.

□ Una moderata elevazione delle transaminasi, eventualmente associata a un aumento delle  $\gamma$ GT, è l'anomalia di laboratorio più frequentemente osservata. Tuttavia non permette di differenziare una steatosi isolata da una steatoepatite o una cirrosi.

□ L'ipertrigliceridemia è la principale anomalia del metabolismo lipidico riscontrabile.

□ I pediatri generalisti e specialisti tendono a sottodiagnosticare l'eccesso di peso specialmente sotto i 5 anni di età e quindi anche questa condizione.

□ La biopsia epatica permette di confermare eventualmente la diagnosi e di caratterizzare il grado di danno epatico.

□ La "steatocirrosi" è rara in età pediatrica.

□ Il trattamento principale di questa condizione è la sostanziale modifica dello stile di vita con moderato, ma costante, aumento dell'attività fisica, associato a un regime equilibrato e moderatamente ipocalorico che permetta una lenta, ma significativa riduzione dell'indice di massa corporea.

□ In caso di inefficacia di questo approccio comportamentale possono essere utilizzati farmaci antiossidanti quali l' $\alpha$ -tocoferolo ed eventualmente la metformina.

□ Attenzione! Non tutti i fegati iperrecogeni sono FLD. Alcuni errori congeniti del metabolismo, eventualmente suscettibili di una specifica terapia dietetica o farmacologica, possono presentarsi come una FLD.

e placebo) per un periodo di sorveglianza totale di 2 anni è attualmente in corso negli Stati Uniti.

Per quanto concerne l'uso in età pediatrica di farmaci della classe dei tiazolidinedioni (attivatori del recettore perossisomiale  $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) e in particolare del pioglitazone con il fine di migliorare l'insulino-resistenza, ridurre le riserve epatiche di trigliceridi e ridurre la fibrosi, recentemente dimostratosi nel trattamento della NASH dell'adulto, non esistono attualmente dati circa la tolleranza a lungo termine del farmaco.

Infine, nell'ipotesi che tossine di natura batterica provenienti dall'intestino possano avere un ruolo significativo nella patogenesi del danno epatico in corso di FLD, sono in corso alcuni studi pilota sull'uso della manipolazione dell'ecoambiente intestinale tramite probiotici quali il *Lactobacillus rhamnosus* GG, che potrebbero rappresentare un innovativo approccio terapeutico alla FLD.

### CONCLUSIONI

L'aumento dell'incidenza e della prevalenza di obesità nella popolazione pediatrica è verosimilmente responsabile del recente aumento della prevalenza di "malattia grassa del fegato" nel bambino e nell'adolescente. Questa condizione è la più comune causa di malattia epatica nel bambino e nell'adolescente ed è potenzialmente severa sia per la potenziale evolutività della fibro-infiammazione epatica verso la cirrosi sia per le sue strette relazioni con la sindrome metabolica. I pediatri generalisti e specialisti dovrebbero acquisire maggiore coscienza di tale problema per effettuare una corretta diagnosi, ricordando che numerose eziologie di squisita natura metabolica possono celarsi dietro ogni "steatosi". La strategia terapeutica di una "malattia grassa del fegato" primitiva richiede comunque una riduzione del peso, dell'indice di massa corporea e dell'iperinsulinismo biologico, da ottenere attraverso una dieta a basso indice glicemico, una presa in carico globale del nucleo familiare e un programma strutturato di incremento dell'esercizio fisico. Nei casi in cui un intervento dietetico non sia possibile o sia ineffica-

ce, è possibile utilizzare farmaci antiossidanti come la vitamina E, mentre l'uso della metformina sembra essere ancora giustificato solo nell'ambito di studi clinici controllati.

### Indirizzo per corrispondenza:

Giuseppe Maggiore

e-mail: [g.maggiore@clp.med.unipi.it](mailto:g.maggiore@clp.med.unipi.it)

### Bibliografia

1. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:413-27.
2. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004;89:648-52.
3. Adams LA, Feldstein A, Lindor K, Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004;39:909-14.
4. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosing and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997;42:1438-42.
5. Chan DF, Li AM, Chu WC, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metabol Disord* 2004;28:12.
6. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-92.
7. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003;143:500-5.
8. Nobili V, Pastore A, Gaeta ML, et al. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2005;355:105-11.
9. Kleiner DE, Brunt E M, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
10. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of paediatric non alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641-9.
11. Ryan Riley M, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatrician and pediatric subspecialists. *J Pediatr* 2005;147:839-42.
12. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hypertransaminasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994;125:239-41.
13. Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinic-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006;44:458-65.
14. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non diabetic paediatric non alcoholic steatohepatitis. *Alim Pharmacol Ther* 2005;21:871-9.