

# Lorenzo con prurito e transaminasi alte

Isodiana Crupi

Pediatra di famiglia, ACP dello Stretto, Messina

## Abstract

### *Lorenzo with itching and hypertransaminasemia*

*Lorenzo is a four year old child. He comes to visit for a rather intense and annoying itching not controlled by antihistamines. From his clinical history results that after his first year of life he had a rather globe shaped abdomen and a slowdown in his growth. He has hepatosplenomegaly with spleen and liver appearing normal at ultrasonography, an hypertransaminasemia, a slight increase of cholesterol, tryglicerides, gamma GT and phosphate. In order to make a diagnostic investigation Lorenzo was admitted in a gastroenterology ward, afterwards a liver biopsy was done in a paediatric hepatology centre. Liver biopsy showed: "micronodular cirrhosis with a marked neo ducts formation in periphery and cholangitis". The diagnosis was: progressive familiar intrahepatic cholestasis or Byler disease.*

Quaderni acp 2004; 11(2): 92-93

**Key words** Itching. Hypertransaminasemia. Hepatosplenomegaly. Byler Disease

Lorenzo è un bambino di 4 anni. Viene a consulenza per la presenza di prurito intenso e fastidioso, poco controllato dagli antistaminici. Dalla visita risulta che ha presentato dopo il primo anno un addome globoso, un modesto rallentamento della crescita. Ha una epatosplenomegalia con un fegato e una milza ecograficamente normali, un'ipertransaminasemia, una modesta ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipergammaGT e iperfosfatemia. È stato ricoverato, inizialmente, presso un centro di gastroenterologia pediatrica per un approfondimento diagnostico. Successivamente, dopo aver eseguito una prima serie di esami per escludere le principali cause di malattie del fegato, è stato inviato presso un centro di epatologia pediatrica per eseguire una biopsia epatica che evidenzia un quadro di "cirrosi micronodulare, con spiccata neoduttulazione periferica e aspetti colangitici". La biopsia porta a concludere per un'epatostasi familiare intraepatica progressiva o Malattia di Byler.

**Parole chiave** Prurito. Ipertransaminasemia. Epatosplenomegalia. Malattia di Byler

## La storia

1. Lorenzo, unicogenito, nato a termine da gravidanza fisiologica e da parto spontaneo, è stato alimentato al seno fino all'età di 8 mesi ed è stato svezzato con glutine all'età di 5 mesi. Nulla da segnalare fino all'età di 1 anno. A questa età, per la presenza di un addome globoso e un rallentamento della curva di crescita (i valori del peso e dell'altezza rimangono, comunque, sempre entro valori normali per l'età), in assenza di apprezzabile epatosplenomegalia, prescriviamo un prelievo per AGA, EMA e test del sudore. Risultano normali.

2. All'età di 1 anno e 3/12 la madre racconta che Lorenzo "si gratta le gambe e i piedi". Non noto alcuna lesione da grattamento, tranquillizzo la famiglia, prescriviamo terapia antistaminica con parziale giovamento.

3. All'età di 3 anni e 9/12 viene in ambulatorio per la presenza di lesioni orticarioidi al tronco, molto pruriginose. L'iniziale sospetto è che possa trattarsi di una reazione allergica alle nocciole: nell'ambito territoriale in cui lavoro, è molto frequente riscontrare queste manifestazioni cutanee nei mesi di settembre e ottobre quando si effettua la raccolta delle nocciole. Prescriviamo ancora un antistaminico e lavaggi con avena colloidale: non c'è giovamento, per cui decido di chiedere la consulenza allergologica. L'allergologo prescrive esami ematochimici che evidenziano:

- VES 30 mm/1 h
- PCR negativa
- GB 10.320 (N 53%, L 30%, M 6.8%, E 9.9%)
- AST (GOT) 110 U/l (vn <55)
- ALT (GPT) 180 U/l (vn <45)

Decido di ricontrollare le transaminasi; se ne conferma l'incremento. Sospetto una patologia epatica ed eseguo un'ecografia addominale: fegato e milza sono ai limiti massimi della norma; vi è normale calibro portale. Decido di rivolgermi a un centro gastroenterologico pediatrico.

## Il percorso diagnostico

1. In DH, si evidenzia un fegato oltre 1 cm dall'arcata costale, di consistenza aumentata e una milza debordante 2.5 cm dall'arcata costale.

Gli esami ematochimici mostrano:

- AST (GOT) 165 U/l
- ALT (GPT) 180 U/l
- gammaGT 80 U/l (vn 5-32 U/l)
- colesterolo 231 mg/dl (vn 109-189 mg/dl)
- trigliceridi 142 mg/dl (30-86 mg/dl)
- fosfatasi alcalina 867 U/l (vn 145-420 U/l)

- bilirubina totale 0.9 mg/dl con bilirubina diretta 0.6 mg/dl, negativi o nella norma EMA, TgA, PT, PTT, acido urico, colinesterasi, LDH, CPK.

2. Si decide, quindi, di ricoverare per qualche giorno il piccolo per ulteriori accertamenti. Durante il ricovero, avvenuto dopo circa 3 settimane da quello in Day-Hospital, le condizioni generali di Lorenzo sono discrete; c'è sempre il prurito agli arti inferiori, compresi la pianta dei piedi e il palmo delle mani, e ci sono le lesioni di tipo orticarioide al tronco. Il fegato è a 2 cm dall'ombelicale trasversa, con la piccola ala debordante oltre tale limite, e la milza è a 3 cm dall'arco costale. Entrambi sono di volume e consistenza aumentati rispetto al controllo delle tre settimane precedenti. Il reperto di un'epatosplenomegalia in incremento induce a ripetere l'ecografia addominale che conferma l'epatosplenomegalia in assenza di alterazioni strutturali focali del parenchima epatico e splenico e di aumento del calibro portale.

3. Riassumendo, Lorenzo ha circa quattro anni e ha presentato dopo il primo anno:

Per corrispondenza:

Isodiana Crupi

e-mail: crupi.isodi@libero.it

il caso che insegna

- un addome globoso
- un modesto rallentamento della crescita
- un prurito intenso e fastidioso poco controllato dagli antistaminici
- un'epatosplenomegalia con un fegato e una milza ecograficamente normali
- un'ipertransaminasemia
- una modesta ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipergammaGT e iperfosfatemia.

**4. Che interpretazione si può dare?**

**4.1.** Il quadro è primitivamente epatico o è secondario a una compromissione epatica in corso di una malattia "sistemica"? Cominciamo dall'ipotesi che ci preoccupa di più. Al suo interno quali condizioni si devono prendere in considerazione? Le riassumiamo nella *tabella 1* cui facciamo seguire qualche ragionamento.

**4.1.1. Istiocitosi:** radiografia del cranio e del torace che non hanno evidenziato lesioni osteolitiche né infiltrati polmonari. Non è stato possibile escludere un'istiocitosi di tipo II, in cui si riscontra frequentemente iperlipidemia, presente nel piccolo Lorenzo (colesterolo 231 mg/dl, trigliceridi 142 mg/dl).

**TABELLA 1: IPOTESI DIAGNOSTICHE**

1. Istiocitosi
2. Linfoma di Hodgkin
3. Mastocitosi sistemica
4. Glicogenosi

**4.1.2. Linfoma di Hodgkin:** possibile solo per il prurito, ma molto improbabile per l'assenza di adenomegalia e di masse a livello toracico.

**4.1.3. Mastocitosi sistemica:** anch'essa possibile per il prurito ma poco probabile per la maggiore frequenza nell'adulto e per l'assenza di lesioni scheletriche tipo osteoporosico.

**4.1.4. Glicogenosi:** possibile per l'epatosplenomegalia con ipertransaminasemia e ipergammaGT; improbabile per l'assenza di ipoglicemia, anche se un test al glucagone, non eseguito, avrebbe potuto meglio escluderle.

**4.2. Prurito ed epatosplenomegalia,** associati a ipertransaminasemia e ipergammaGT, possono evocare un quadro di malattia "primitivamente" epatica associata a colestasi, che può sentirsi contraddetta dalla normalità della bilirubinemia, ma, soprattutto, dall'assenza di ittero o subittero. Comunque, fra le malattie primitivamente epatiche o meglio epatiche associate a colestasi, possiamo ragionare su:

**4.2.1. Epatiti infettive**

**4.2.2. Malattia di Wilson**

**4.2.3. Epatite autoimmune**

**4.2.4. Malattie legate a un difetto del polo escretore dell'epatocita**

Il ragionamento può seguire questi criteri:  
 - le epatiti infettive sono da escludere per la negatività dei marcatori sierologici dell'epatite A, B e C;

- la malattia di Wilson si esclude per il reperto normale della ceruloplasmina,

cupremia e cupruria;

- l'epatite autoimmune si esclude per il decorso e per la negatività degli ANA (anticorpi antinucleo), ASMA (anticorpi anti-muscolo liscio), LKMI (anticorpi verso i microsomi tipo I del fegato e del rene).

Fra le malattie genetiche legate a un difetto del polo escretore dell'epatocita consideriamo:

- a) la malattia di Alagille a esordio precoce: può essere esclusa, oltre che per l'assenza delle caratteristiche alterazioni facciali e degli xantomi, per l'assenza di una grave colestasi con ipo o acolia fecale, iperbilirubinemia diretta, importante ipergammaGT e iper-fosfatemia alcalina;
- b) la "colestasi benigna familiare", caratterizzata da crisi ricorrenti di colestasi ad evoluzione benigna non associate ad alterazioni istologiche del fegato;
- c) la "colestasi familiare intraepatica progressiva", o malattia di Byler, caratterizzata da prurito importante e da una colestasi cronica ad evoluzione sicura verso la cirrosi nodulare.

La "colestasi benigna familiare" e la "colestasi familiare intraepatica progressiva", o malattia di Byler, sono le due ipotesi rimaste in causa e possono essere differenziate solo sulla base del reperto istologico del fegato.

Si decide di praticare una biopsia epatica presso un centro di epatologia pediatrica, dove tale esame viene eseguito. La biopsia epatica evidenzia un quadro di "cir-

*continua a pag. 96*

**TABELLA 2: I TRE SOTTOTIPI DELLA MALATTIA DI BYLER**

Sottotipo	Difetto	Effetti	Sintomi	Dati di laboratorio
1	cr 18q12	Alterata secrezione di acidi biliari	Esordio precoce intenso prurito	Gamma GT normale Colesterolo normale ↑Acidi biliari sierici ↓Acidi biliari nella bile
2	cr 2q24	Alterata sintesi di acidi biliari	Esordio variabile assenza prurito	Gamma GT normale ↓Acidi biliari sierici Presenza di acidi biliari atipici
3	cr 7q21	Assenza della glicoproteina MDR3 e di fosfolipidi nella bile	Esordio tardivo prurito variabile	Gamma GT elevata ↑Acidi biliari sierici ↓Fosfolipidi nella bile Quadro istologico: infiammazione e proliferazione dei dotti biliari

segue da pag. 91

Paola nella conversazione. In effetti si sta parlando del "suo" mal di pancia e l'età della bambina rende possibile stabilire con lei una comunicazione diretta. C'è subito un'intrusione della mamma, che interrompe la figlia, completando la risposta al suo posto. La cosa viene evitata nel passaggio comunicativo successivo, dove la pediatra riesce a dare spazio alla risposta di Paola; chiedendo inoltre alla bambina un parere sulle affermazioni della mamma, le recupera e ne evita la svalutazione.

La sintesi, alla fine del colloquio, tiene conto delle informazioni ricevute dalla mamma, ma anche del piccolo contributo della bambina. Integrando il tutto con i dati scientifici in suo possesso, la pediatra può concludere il suo intervento con una proposta a quel punto praticabile perché condivisa.

#### “Evidenza” e “narrazione”: la sintesi

Una storia relazionale come quella tra la pediatra e la mamma di Paola è fatta di scambi comunicativi in cui giocano stato emotivo del momento, preconcetti, fiducia, insofferenza. Quando c'è, l'ansia della mamma va riconosciuta e "maneggiata" per non danneggiare la relazione, scegliendo una modalità comunicativa piuttosto che un'altra, in modo consapevole. Se quello che la pediatra vuole fare succedere è evitare la prescrizione di accertamenti di cui la letteratura non fornisce ancora dati conclusivi, deve salvaguardare la storia relazionale con quella mamma in quel momento e cercare di utilizzare al meglio il suo sapere e la sua competenza comunicativa per mantenere il presupposto collaborativo, fondamentale per rendere possibile il suo obiettivo.

Altrettanto importante sul piano della relazione è cercare di instaurare, quando si può, una comunicazione diretta con il bambino, "pezzo" importante del sistema in cui si deve muovere il pediatra: stabilire dei tempi, calibrare le domande, evitare interventi intempestivi dei genitori, accogliere elementi significativi per il bambino sono passi necessari per arricchire il colloquio e non bloccare le scelte su un'unica possibilità. ♦

segue da pag. 93

*rosi micronodulare, con spiccata neoduttulazione periferica e aspetti colangitici (modesti infiltrati portali misti che interessano l'epitelio dei dotti biliari). Il lobulo mostra aspetti rosetiformi delle lamine epatiche, infiltrati flogistici focali, ipercellularità dei sinusoidi. Non si osservano aspetti riferibili a istiocitosi".*

Il quadro clinico di epatite cronica colestatica, la negatività delle principali indagini correlabili ad altre eziologie, il reperto istologico di cirrosi con presenza di neoduttulazione biliare, in assenza di apparente ostacolo alla via biliare principale, l'ipergamma GT 80 U/l (vn 5-32 U/l), suggeriscono la diagnosi di colestatica familiare intraepatica progressiva o malattia di Byler tipo 3.

Per confermare la diagnosi è in corso uno studio del DNA mediante tecniche di diagnostica molecolare. Attualmente Lorenzo è in terapia con acido ursodesossicolico e colestiramina.

#### Commento

La malattia di Byler è una rara forma di colestatica intraepatica progressiva a carattere familiare, che evolve in cirrosi, originariamente descritta in una famiglia Amish. Viene trasmessa come carattere autosomico recessivo. È caratterizzata da anomalie strutturali della membrana dei canalicoli biliari. I pazienti affetti da tale patologia presentano scarsa crescita (in Lorenzo era presente un rallentamento della curva di crescita), steatorrea (assente nel nostro paziente), prurito (Lorenzo si grattava disperatamente), rachitismo (assenza dei segni clinici; non è stata, comunque, eseguita una radiografia del polso), bassi livelli di gammaGT (Lorenzo presenta ipergammaGT). Sono stati identificati almeno 3 sottotipi, tutti caratterizzati da colestatica a esordio più o meno precoce ed evoluzione verso l'insufficienza epatica, causati da particolari difetti genetici, responsabili dei diversi meccanismi fisiopatologici (tabella 2).

In base alle caratteristiche cliniche e al quadro istologico Lorenzo potrebbe essere affetto dal sottotipo 3. La presenza di prurito senza ittero e l'addome globoso, associati inizialmente a una modesta epatosplenomegalia, hanno, probabilmente, ritardato la diagnosi. Un dosaggio

precoce delle transaminasi avrebbe, forse, orientato verso un patologia epatica.

L'ecografia epatica non evidenzia nessun quadro caratteristico. Essenziale per la diagnosi è la biopsia epatica che mostra un quadro istologico del parenchima epatico, perché mette in evidenza un quadro di cirrosi micronodulare con neoduttulazione biliare e infiltrati infiammatori tipici della malattia di Byler.

#### Che cosa ho imparato

Richiamandomi al caso di ipertransaminasemia descritto da Federico Marolla su *Quaderni acp* (2003;6:40), ho potuto seguire un caso di difficile diagnosi partecipando dall'interno al percorso diagnostico. Credo di avere memorizzato alcune acquisizioni che derivano dal caso:

1. è possibile trovarsi di fronte a un'epatopatia con colestatica anche in assenza di ittero e precoce epatosplenomegalia; si tratta di un evento che può facilmente trarre in inganno;
2. un prurito persistente e una lesione cutanea resistente devono indurre a qualche pensiero al di fuori della cute;
3. di fronte a un addome globoso si pensa alla celiachia che non è la causa di tutti gli addomi globosi e di tutti i rallentamenti della crescita e quindi, assieme al prelievo per TgA ed EMA, sarebbe utile dosare le transaminasi;
4. la diagnosi di una malattia rara richiede un interessamento particolare da parte del pediatra che ha il compito di spiegare alla famiglia le varie tappe dell'iter diagnostico, di aiutarla alla comprensione della patologia e di fornire il giusto sostegno morale per vivere il meno traumaticamente possibile un evento nuovo e in quanto tale sicuramente destabilizzante. ♦

#### Bibliografia

- (1) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th Edition. WB Saunders Co., 2000:1204-5
- (2) Bull N, Carlton VE, Stricker NL, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease and Byler syndrome): evidence of heterogeneity. *Hepatology* 1997;26:155-64
- (3) Knisely AS, Agostini RM, Zitelli BJ, et al. Byler's syndrome. *Arch Dis Child* 1997;77:276-7
- (4) Jansen PL, Muller M. Progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3. *GUT* 1998;42:766-7
- (5) Jansen PL, Muller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *GUT* 2000;47:1-5