

Approccio diagnostico al bambino con ipertransaminasemia

Claudia Mandato¹, Marina Tripodi², Pietro Vajro²

1. Reparto di Pediatria, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli

2. Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Salerno, Baronissi (Salerno)

Introduzione

Il dosaggio delle transaminasi sieriche è diventato parte integrante del profilo biochimico di routine che si effettua prima di interventi chirurgici, nell'iter diagnostico di patologie spesso anche non correlate a danno epatico o talora nel bilancio di salute. Il riscontro occasionale di elevati livelli di transaminasi può essere spia di patologie epatiche di diversa gravità, anche in pazienti totalmente asintomatici. La diagnosi eziologica è fondamentale per poter fornire un eventuale consulto genetico nel caso di patologie ereditarie e/o per mettere in atto misure preventive appropriate (esempio:

Abbreviazioni più frequentemente utilizzate nel documento

AGA: Anticorpi anti-gliadina
 ALT: Alanino-aminotransferasi
 ANA: Anticorpi antinucleo
 AST: Aspartato-aminotransferasi
 ATP B7: ATP *binding protein 7*
 CMV: Citomegalovirus
 CPK: Creatin fosfochinasi
 DILI: *Drug-induced liver injury*
 DMDB: Duchenne/Becker
 EBV: Epstein-Barr virus
 EMA: Anticorpi anti-endomisio
 ERCP: *Endoscopic retrograde cholangio pancreatography*
 GGT: Gamma-glutamyl transferasi
 IgA: Immunoglobuline A
 IgG: Immunoglobuline G
 HAV: *Hepatitis A virus*
 HBV: *Hepatitis B virus*
 HCV: *Hepatitis C virus*
 LC1: Anticorpi anti-citosol epatico 1
 LKM1: Anticorpi anti-microsoma di fegato e rene
 NAFLD: *Non-alcoholic fatty liver disease*
 RM: Risonanza Magnetica
 SLA: Anticorpi anti-antigene epatico solubile
 SMA: Anticorpi anti-muscolo liscio
 TC: Tomografia Computerizzata
 tTgasi: Transglutaminasi tissutale

evitare la trasmissione di epatiti virali). Inoltre, il trattamento tempestivo prima di un eventuale deterioramento della funzione epatica consente di evitare la necessità di un trapianto.

L'ipertransaminasemia può essere anche segno di malattie muscolari.

L'obesità è oggi la causa più frequente di ipertransaminasemia, sia negli adulti che nei bambini, ma viene spesso sottodiagnosticata a causa di una scarsa percezione e/o presa in carico da parte del medico. Negli adulti le altre cause di ipertransaminasemia isolata includono prevalentemente epatiti virali, abuso di etanolo, tossicità da farmaci, patologie autoimmuni epatobiliari, malattia celiaca ed emocromatosi ereditaria, per le quali l'algoritmo diagnostico è ben definito.

Nel bambini le cause di ipertransaminasemia sono molto più numerose e complesse e solo recentemente si è tentato di razionalizzarne l'approccio diagnostico mutuando alcuni criteri dalla letteratura dell'adulto. L'utilizzo di un approccio graduale permette di escludere progressivamente le cause più comuni di ipertransaminasemia evitando, in prima istanza, l'utilizzo di test dispendiosi e/o invasivi che potrebbero rivelarsi inutili, oltre che traumatici per il piccolo paziente. Tuttavia, nonostante lo sforzo diagnostico, l'eziologia, in alcuni casi, resta sconosciuta. Il presente documento discute un approccio graduale e ragionato all'ipertransaminasemia nei pazienti pediatrici, basato sulle più recenti evidenze della letteratura.

Transaminasi: tessuti di provenienza e livelli di soglia

Le transaminasi (o aminotransferasi) sono enzimi intracellulari prodotti principalmente dagli epatociti e normalmente presenti in circolo a bassi livelli. La loro funzione è quella di catalizzare la reazione di transaminazione, ovvero il trasferimento di un gruppo alfa-amminico da un amminoacido all'alfa-cheto-glutarato, generando l'alfa-chetoacido

corrispondente. Il loro aumento nel siero è prevalentemente indizio di danno epatocellulare. L'aspartato aminotransferasi (AST) o transaminasi glutammico-ossalacetica (GOT) si trova, in ordine decrescente di concentrazione, anche in miocardio, muscolo scheletrico, reni, cervello, pancreas, polmoni ed eritrociti. L'alanino-aminotransferasi (ALT) o transaminasi glutammico-piruvica (GPT) è presente nel muscolo scheletrico e nei reni, ma a basse concentrazioni, e il suo aumento in circolo è un segno più specifico di danno epatocellulare rispetto all'aumento delle AST. È bene sottolineare, però, che i livelli sierici delle transaminasi non dipendono solo dal tessuto di origine, ma anche dall'emivita dell'enzima nel sangue, che è più lunga per le ALT (45 ore) rispetto alle AST (17 ore): per tale motivo, in alcune patologie quali la distrofia muscolare, i pazienti possono presentare livelli aumentati di AST e ALT, invece del solo atteso aumento delle AST prevalentemente muscolari.

Recentemente sono stati proposti percentili per le ALT stratificati per sesso ed età nella popolazione sana europea. I livelli massimi proposti per le ALT sono: 60 UI/l nei maschi e 55 UI/l nelle femmine durante i primi 18 mesi di vita; dopo il 18° mese il valore passa a 40 UI/l per i maschi e 35 UI/l per le femmine. Basandosi sui dati del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) negli adolescenti la soglia per le ALT genere-specifica è di 25,8 UI/l per i ragazzi e di 22,1 UI/l per le ragazze.

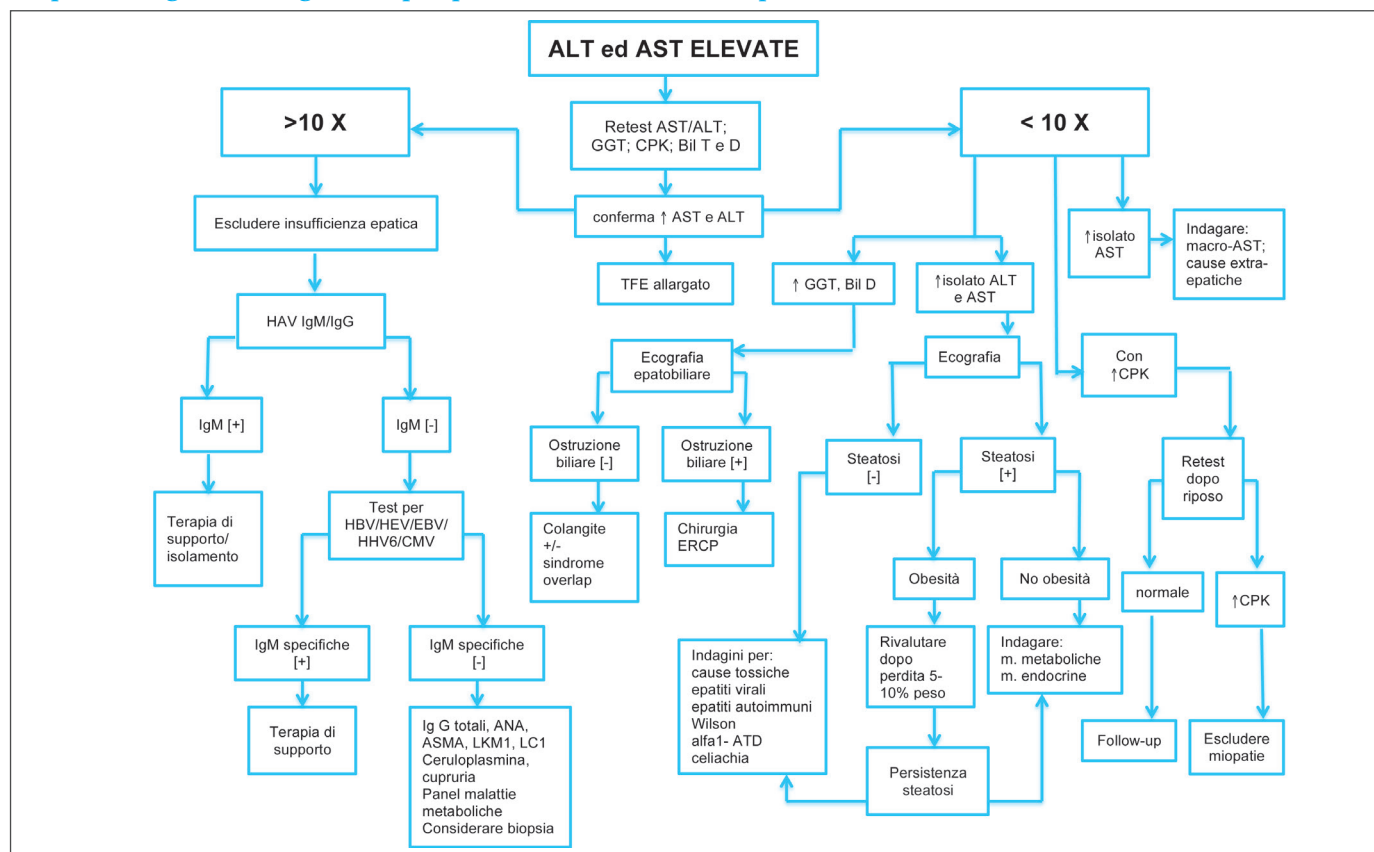
Approccio all'ipertransaminasemia (figura 1)

Approccio a un rapido aumento delle transaminasi (>10 v.n.)

Un rapido aumento delle transaminasi con livelli che superino di dieci volte o più i valori normali è indice di grave danno epatico e probabile imminente insufficienza se associato a un concomitante allungamento del tempo di protrombina.

Figura 1

Proposta di algoritmo diagnostico per ipertransaminasemia in età pediatrica



Abbreviazioni non indicate nel box iniziale: α 1-ATD: α 1-antitrypsin deficiency; ASMA: autoanticorpi anti-muscolo liscio; HTS: ipertransaminasemia; TFE: test di funzionalità epatica (Quick, PTT, Proteine totali + Quadro proteico elettroforetico).

Vanno indagate non solo le principali cause di epatite acuta ma anche di quelle croniche con possibile presentazione acuta, quali la malattia di Wilson e le epatiti autoimmuni. Vanno altresì prese in considerazione l'ischemia in corso di shock emodinamico, l'insufficienza cardiaca acuta, la tossicità da farmaci, gli avvelenamenti.

In caso di sieronegatività per l'epatite A, va valutata la presenza degli altri virus epatotropi maggiori (HBV e HEV) e minori [Epstein-Barr Virus (EBV), Human Herpesvirus 6 (HHV6), Citomegalovirus (CMV)]. Anamnesi (esempio: consanguineità, familiarità, avversione per alcuni alimenti, vomito ecc.) e indagini specifiche (es. emogasanalisi, acido lattico, ammoniemia, aminoacidemia, sostanze riducenti nelle urine) potranno indirizzare verso disordini metabolici (esempio: intolleranza ereditaria al fruttosio, errori congeniti del ciclo dell'urea), come approfondito nelle successive sezioni del documento.

Approccio a ipertransaminasemia (<10 v.n.) acuta o persistente

La [tabella 1](#) riporta le cause più frequenti

di ipertransaminasemia da tener presenti in bambini asintomatici. Una dettagliata anamnesi familiare e patologica e un accurato esame clinico sono fondamentali per identificare la probabile causa dell'ipertransaminasemia e per poter orientare la diagnosi verso una patologia epatica o muscolare.

Prima di iniziare: ripetere i test

Dopo aver escluso l'uso di eventuali farmaci (esempio: antibiotici) e/o anche rimedi erboristici (esempio: tisane/tè dimagranti e/o depuranti) notoriamente o potenzialmente epatotossici (si consiglia a tal riguardo di controllare il bugiardino e i motori di ricerca informatici, nonché la sezione "Cause tossiche" del presente documento), è consigliabile ripetere il dosaggio delle transaminasi per confermarne il risultato. La percentuale di bambini che mostrano una normalizzazione dei livelli di transaminasi alla ripetizione del test è molto variabile, compresa tra il 25 e il 75%.

I tempi di rianalisi non sono fermamente stabiliti perché sia nell'adulto che nel bambino sono stati solitamente guidati in maniera empirica dal grado di alter-

azione delle transaminasi. È comunque utile dosare contemporaneamente anche i livelli di gamma-glutamyl transferasi (GGT) per capire se il danno epatico è prevalentemente di natura epatocellulare o anche colestatico, e i livelli di creatinfosfochinasi (CPK) per escludere una origine muscolare subclinica. In pazienti che svolgono sport faticosi, è opportuno che i test vengano ripetuti dopo almeno una settimana di riposo, in particolare quando l'ipertransaminasemia è nota sin dall'inizio essere associata a un incremento di CPK o di altri enzimi di origine muscolare (LDH, aldolasi). Se, alla ripetizione del test, gli alti livelli di transaminasi e CPK risultano confermati, è necessario escludere una serie di malattie di origine muscolare, che spesso sono paucisintomatiche durante i primi 5-6 anni di vita.

Indagini di primo, secondo e terzo livello

La valutazione di pazienti con ipertransaminasemia confermata da almeno due test dovrebbe includere indagini di primo e, se necessario/appropriato, di secondo e terzo livello secondo indicazione clinico-anamnestica ([tabella 2](#)).

tabella 1

Principali cause di ipertransaminasemia in pazienti pediatrici (per alcune patologie sono indicate le prevalenze)*

Origine epatica	Origine extraepatica
Obesità (<i>Non alcoholic fatty liver disease</i> , NAFLD)	Distrofia muscolare di Duchenne/Becker (1:47.000)
Infezioni virali (virus epatotropi maggiori e minori)	Altre miopatie (esempio: caveolinopatie; da 1:4000 a 1:12.000)
Malattie epatiche autoimmuni (1:200.000)	Miocardipatie
Celiachia e Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)	Nefropatie
Malattia di Wilson (1:30.000)	Disordini emolitici
Fibrosi cistica (1:2500)	Macro-aspartato amino transferasi (Macro-AST; preval. 30% dei bambini con aumento isolato delle AST)
Sindrome di Shwachman-Diamond (1:50.000)	
Deficit di alfa 1-antitripsina (1:7000)	
Tossiche: alcol e droghe	
Altre cause / Ipertransaminasemia criptogenica	

* Modificato da Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C, 2013

tabella 2

Ipertransaminasemia: esami di I, II e III livello

I LIVELLO		II LIVELLO	III LIVELLO
Test di funzionalità	Test diagnostici	Test diagnostici	Test diagnostici
AST, ALT, CPK	Marker virali (HAV, HBV, HCV) EBV, CMV, HSV6	Ceruloplasmina, cupremia	Cupruria, analisi molecolare ATP 7B HCV RNA, HBV DNA
GGT, ALP, Bilirubina T e C, Acidi biliari	EMA, tTgasi IgA AGA deamidati	ANA, SMA, LKM1	Screening genetico/metabolico allargato per NAFLD
QPE	IgA, IgG	Alfa 1-antitripsina	EGA venoso Acido urico Ammonio Acido lattico Aminoacidemia Acidi organici urinari Acil-carnitine sieriche Analisi molecolare per CFTR Cariotipo
Albumina		Ecografia epatica	LC1, anti-SLA
PT, APTT, INR		Test del sudore	Steatocrito, elastasi fecale
Emocromo			RM, colangio RM, TC, ERCP
Se solo AST e CPK normale → PEG test ed elettroforesi per macro-AST			Biopsia epatica
			Biopsia intestinale

Se BMI, circonferenza vita >95° → prescrivere cambiamento stile di vita e rivedere dopo 2-3 mesi con screening di I livello → se ipertransaminasemia persistente [con o senza calo ponderale] proseguire l'iter diagnostico escludendo comunque le più frequenti patologie curabili (Celiachia, Epatite autoimmune, Malattia di Wilson).

Abbreviazioni non indicate nel box iniziale: ALP: Fosfatasi alcalina; ANCA: Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofilici; CDG: Disordini congeniti della glicosidazione; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; EGA: emogasanalisi; PEG: Polietilenglicole

Sebbene l'ipertransaminasemia venga generalmente definita "cronica" quando l'aumento degli enzimi epatici è di durata superiore a 6 mesi, non è prudente attendere tale intervallo prima di escludere patologie insidiose quali l'epatite autoimmune o la malattia di Wilson, che possono diventare rapidamente pericolose per la vita se non viene instaurato un trattamento appropriato specifico.

Le indagini di primo livello comprendono, pertanto, l'esame emocromocitometrico, il completamento dei cosiddetti test di "funzionalità epatica" (gamma-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e diretta, dosaggio degli acidi biliari sierici, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, fibrinogenemia, proteine totali e quadro proteico elettroforetico, glicemia); lo screening per le infezioni virali da virus epatotropi maggiori e minori quali HAV, HBV, HCV, EBV, CMV.

Gli esami di secondo livello includono: ceruloplasminemia e cupremia, ANA (anticorpi anti-nucleo), ASMA (autoanticorpi anti-muscolo liscio), anti LKM1

(*liver-kidney-microsomes 11*), alfa 1-antitripsina, ecografia epatica, test del sudore. Il terzo livello può comprendere la cupruria basale/post-penicillamina, HCV RNA, HBV DNA, screening genetico/metabolico [che - a seconda del contesto clinico - include: emogasanalisi su sangue venoso, acido urico, acido lattico, ammoniemia, aminoacidemia, acidi organici urinari, dosaggio delle acilcarnitine, dosaggio degli acidi grassi a catena molto lunga (VLCFA)]; diagnostica per immagini: RM e colangiografia, TC, ERCP; elastasi fecale e steatocrito, analisi molecolare del gene CFTR, analisi molecolare del gene ATP7B, biopsia epatica. La consanguineità dei genitori e/o la loro provenienza da aree geografiche vicine, storia familiare o presenza di coinvolgimento extraepatico costituiscono un motivo che spinge ad approfondire la diagnosi verso patologie genetiche o metaboliche.

Macro-AST

L'eventuale presenza di "macro-AST" va indagata in caso di aumento delle AST protratto e isolato: tale condizione è stata riscontrata in più di un terzo dei pazienti pediatrici con un incremento isolato delle AST. Si tratta di complessi macromolecolari presenti in circolo e formati dall'associazione di AST con altre componenti del siero, in genere IgG o lipidi. Date le dimensioni, le macro-AST non possono essere filtrate dai glomeruli renali e si accumulano nel plasma, risultando persistentemente elevate. Questa condizione è stata rilevata in pazienti con un'ampia varietà di patologie, talora su base autoimmune, epatiche e non, ma anche in pazienti assolutamente sani causando spesso incertezza diagnostica con utilizzo di test inutili, invasivi e dispendiosi. La patogenesi è sconosciuta, ma si ritiene che sia implicata una risposta abnorme del sistema immunitario, come nel caso di malattie infiammatorie croniche intestinali oppure la predisposizione genetica a formare macro-complessi (cross-linking intermolecolari). La macro-AST viene diagnosticata tramite precipitazione del macrocomplesso con polietilenglicole (PEG) eventualmente combinato con uno specifico antisiero umano anti-IgG, IgA e IgM per verificare il legame delle AST sieriche alle immunoglobuline, e confermata dall'elettroforesi o altre tecniche quali la filtrazione su gel e l'immunoprecipitazione.

tabella 3

Sinossi delle principali cause di steatoepatite in bambini e adolescenti pauci/asintomatici*

Generali o sistemiche	Cause genetico-metaboliche	Droghe/farmaci
Obesità/Sindrome metabolica/Apnea ostruttiva notturna/Sindrome dell'ovaio policistico Diabete mellito tipo 1 Patologie tiroidee Malattie infiammatorie croniche intestinali Malattia celiaca Malnutrizione proteico-calorica Rapida perdita di peso Anoressia nervosa Epatite C	Fibrosi cistica Sindrome di Shwachman Malattia di Wilson Deficit di alfa1 antitripsina Fructosemia Alterazioni del deposito degli esteri di colesterolo Glicogenosi (tipo I, VI, IX) Difetti mitocondriali e perossisomiali Difetti alfa e beta ossidazione Acidosi organica Abeta o ipobetalipoproteinemia Porfiria cutanea tarda Omocistinuria Iperlipoproteinemie familiari Difetti della sintesi degli acidi biliari Disordini congeniti della glicosilazione Deficit di citrina Sindrome di Turner	Etanolo Ecstasy, cocaina, solventi Nifedipina Diltiazem Estrogeni Corticosteroidi Metotrexato Valproato Vitamine Zidovudina e farmaci per HIV Pesticidi

*Modificato da Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C, 2013 e Vajro P, Lenta S, Socha P, et al, 2012

Cause più comuni di ipertransaminasemia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

Clinicamente, il sospetto di NAFLD è dato dal riscontro di ipertransaminasemia e/o fegato brillante all'ecografia in bambini obesi. Sebbene l'incremento delle ALT sia un utile indizio diagnostico, il riscontro di livelli normali non esclude la diagnosi. È importante dosare sia le AST che le ALT perché un aumento del rapporto AST/ALT è segno di una condizione progressiva e più seria (*Non Alcoholic Steatohepatitis*-NASH a evoluzione fibrotica). Anche in presenza di ipertransaminasemia/steatosi epatica associata a obesità devono essere comunque escluse in un tempo ragionevolmente breve tutte quelle possibili altre patologie epatiche associate dove un trattamento tempestivo può arrestarne la progressione (tabelle 2 e 3). La misura della circonferenza vita [valutata in base a specifici percentili per età e genere o rapportata all'altezza (circonferenza vita in cm/altezza in cm)] è un valido marcatore di obesità centrale/viscerale, anche nei bambini di peso normale (quando risulta < 0,5). L'alterazione di tale parametro è strettamente correlata alla pre-

senza di coinvolgimento epatico.

In bambini e adolescenti obesi con disturbi della respirazione durante il sonno (OSAS), l'apnea notturna può essere un fattore di rischio per la NAFLD. Calo ponderale, abbandono della sedentarietà e trattamento dell'apnea notturna sono efficaci nell'indurre miglioramento dei livelli di enzimi epatici nel siero.

Infezioni virali

La ricerca dei marker sierologici dei virus epatici fa parte delle indagini di primo livello. Storia di trasfusioni, tatuaggi, ingestione di cibi potenzialmente contaminati, origine etnica, immigrazione o adozione internazionale da aree endemiche sono indizi di una possibile eziologia virale. L'infezione da HCV resta un problema diffuso a causa della mancanza di un vaccino efficace. L'ipertransaminasemia può essere spia di infezione virale, anche se sia adulti che bambini con epatite B e C possono presentare livelli enzimatici normali o fluttuanti pur in presenza di danno epatico significativo. La viremia HAV recidivante nei pazienti pediatrici può causare ipertransaminasemia intermittente riscontrabile fino a un anno dall'esordio, senza tuttavia mai evolvere in danno epatico cronico.

tabella 4

Score di Ferenci per la diagnosi di Malattia di Wilson (MW)

Anello di Kayser-Fleischer	
Presente	2
Assente	0
Sintomi neuropsichiatrici suggestivi di MW*	
Presenti	2
Assenti	0
Anemia emolitica Coombs negativa (con ipercupremia)	
Presente	1
Assente	0
Rame urinario (in assenza di epatite acuta)	
Normale	0
< 2 x N	1
> 2 x N/ Normale ma > 5 x N dopo carico con d-penicillamina	2
Rame epatico	
Normale	- 1
1- 5 x N	1
> 5 x N	2
Rodanino-positività degli epatociti	
Presente	1
Assente	0
Ceruloplasmina (normale > 20 mg/dl)	
Normale	0
10-20 mg/dl	1
< 10	2
Analisi delle mutazioni	
Mutazioni compatibili presenti in entrambi i cromosomi	4
Mutazioni compatibili presenti in un solo cromosoma	1
Nessuna mutazione	0

Score totale > 4: MW altamente probabile
 Score totale > 2 < 4: MW probabile (cerca con maggiore cura)
 Score totale 0-1: MW improbabile

** Manifestazioni neurologiche e psichiatriche:*

- Deterioramento delle capacità scolari
- Cambiamento dell'umore
- Anomalie della scrittura
- Disartria (parola "trascinata")
- Incoordinazione dei movimenti fini
- Tremori a riposo o intenzionali/ Movimenti involontari
- Disfagia
- Amimia
- Insonnia
- Convulsioni
- Disturbi della personalità
- Depressione
- Neurosi
- Psicosi

A differenza dell'adulto l'infezione da HAV causa raramente in età pediatrica un quadro di epatite colestatica sintomatica. Tuttavia la co-infezione HAV/HEV può causare epatite fulminante nel bambino. Anche i virus epatotropi minori sono cause frequenti di danno epatico. L'EBV e/o il CMV dovrebbero essere ricercati ed esclusi in pazienti che riportino storia di febbre, linfadenopatia soprattutto laterocervicale, faringiti, astenia, epatosplenomegalia. Adenovirus e Coxsackievirus possono causare alterazione dei livelli degli enzimi in pazienti che presentano una immunodeficienza paucisintomatica. Le infezioni gastrointestinali da Rotavirus possono accompagnarsi, in circa il 20% dei pazienti, ad aumenti autolimitanti di transaminasi.

Epatiti autoimmuni

L'epatite autoimmune è una patologia infiammatoria progressiva a carico del fegato a eziologia sconosciuta, caratterizzata istologicamente da epatite da interfaccia (presenza di cellule infiammatorie che travalicano la lamina epatocitaria limitante lo spazio portale per raggiungere il lobulo) e, dal punto di vista sierologico, da presenza di alti livelli di transaminasi, ipergammaglobulinemia e autoanticorpi.

In base al tipo di autoanticorpi presenti vengono distinti due tipi di epatite autoimmune: tipo 1 (ANA e/o SMA); tipo 2 (LKM1 e/o LC1). Gli anticorpi anti-antigene epatico solubile (SLA) possono essere presenti in pazienti senza altri tipi di autoanticorpi. Per identificare e dosare tali autoanticorpi sono necessarie tecniche quali l'ELISA o l'immunofluorescenza. L'assenza di autoanticorpi o ipergammaglobulinemia in un bambino con transaminasi elevate non esclude a priori la diagnosi di epatite autoimmune essendo riportate epatiti autoimmuni steroideo-responsive, sieronegative o con normali livelli di gammaglobuline sieriche.

L'esatta prevalenza dell'epatite autoimmune non è conosciuta, ma è approssimativamente 1:200.000 nella popolazione generale degli USA. L'epatite autoimmune di tipo 2 tende a essere più severa e prevalente nei bambini, adolescenti e giovani adulti rispetto alla popolazione più anziana. La diagnosi deve essere confermata mediante lo score (*International Hepatitis Group Revised Scoring System*) che considera quali fattori predittivi

positivi: sesso femminile, coesistenza di altre patologie autoimmuni, ipergammaglobulinemia, presenza di autoanticorpi, segni istologici epatici di attività. Fattori predittivi negativi sono invece: positività dei marcatori virali, storia di abuso di alcol o droghe.

L'epatite autoimmune può essere associata anche ad alterazioni a carico dei dotti biliari (colangite), determinando una sindrome da *overlap* (ovvero con sovrapposizione di danno epatico e biliare) o talora una colangite sclerosante autoimmune (ASC), condizione differente dalla colangite sclerosante primitiva, che è caratterizzata da infiammazione e fibrosi periduttale biliare intra e/o extraepatica (fibrosi "a buccia di cipolla") in assenza di epatite da interfaccia. La colangiografia mediante RM ha una resa comparabile a quella della Colangiopancreatografia Endoscopica per via Retrograda (ERCP) ed è un esame diagnostico importante da effettuare specie nei bambini con GGT aumentate.

Malattia celiaca

La celiachia (florida, classica, atipica, finanche nel fenotipo obeso) presenta frequentemente ipertransaminasemia isolata. L'"epatite celiaca" è l'epatopatia più comune nei pazienti celiaci ed è caratterizzata da un lieve aumento dei livelli di transaminasi associato a modeste lesioni non specifiche lobulo/portali come probabile conseguenza di disfunzione dell'asse intestino-fegato e possibile effetto tossico citochino-mediato della gliadina sul fegato. Sia l'aumento degli enzimi che le alterazioni istologiche sono responsive a una dieta priva di glutine.

In caso di ipertransaminasemia non responsiva alla sola dieta priva di glutine occorre escludere altre cause di danno epatico. In particolare la celiachia può manifestarsi associata ad altre patologie autoimmuni a carico del fegato, quali l'epatite autoimmune, la colangite autoimmune e le sindromi da *overlap*.

La diagnosi di patologia epatica autoimmune può sia precedere che seguire la diagnosi di malattia celiaca e richiede in ogni caso una terapia immunosoppressiva a lungo termine.

Malattia di Wilson

La malattia di Wilson è una malattia ereditaria di tipo monogenico, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta alla mutazione del gene che codifica per

l'ATPasi7B, responsabile del trasporto del rame all'interno dell'epatocita e verso il polo biliare dove il metallo viene fisiologicamente escreto.

L'alterazione dell'escrezione del rame ne comporta l'accumulo nel fegato e -più tardivamente- anche in altri organi, in particolare nel cervello e nella cornea. La prevalenza della malattia di Wilson è di 1:30.000, con l'eccezione di Cina, Giappone e Sardegna, dove la prevalenza risulta essere 1:10.000.

La patologia può presentarsi a qualsiasi età, ma i segni di coinvolgimento epatico si rilevano, in genere, intorno ai 12 anni e raramente prima dei 3 anni. Le manifestazioni psichiatriche e le complicanze neurologiche si manifestano invece, di solito, solo a partire dall'adolescenza.

I reperti di laboratorio diagnostici per la malattia di Wilson sono: ipoceruloplasmemia (< 20 mg/dl nell'85-95% dei casi); aumento del rame libero nel siero, aumento del contenuto di rame epatico (>250 µg/g di tessuto secco) e aumento dell'escrezione urinaria di rame, basale ed eventualmente post-penicillamina. Il quadro istologico è variabile, ma spesso c'è steatosi. I criteri adottati per la diagnosi di malattia di Wilson non sono specifici se considerati individualmente. Lo score di Ferenci (tabella 4) permette di distinguere tra una diagnosi di malattia di Wilson improbabile/probabile/molto probabile, prendendo in considerazione l'anello di Kayser Fleischer (determinato da depositi di sali di rame nella cornea a livello della membrana di Descemet), sintomi neuropsichiatrici, anemia emolitica negativa al test di Coombs, aumento del rame urinario, riduzione della ceruloplasmina sierica, aumento del contenuto di rame negli epatociti, presenza di mutazioni causative. Nel bambini asintomatici con malattia di Wilson è stato recentemente proposto quale cut-off sensibile e specifico il valore dell'escrezione basale del rame urinario di 40 µg/24 ore, rispetto al precedente valore di 100 µg/24 ore.

Una diagnosi molecolare e/o una diagnosi dell'aplotipo della regione del gene ATP7B sul cromosoma 13 dovrebbe essere presa in considerazione in bambini con patologia epatica enigmatica.

Iperplasia nodulare rigenerativa

Rigenerazione epatocitaria nodulare e non fibrotica, ipertensione portale secondaria e stabile, lievi alterazioni dei test di funzionalità epatica.

tabella 5

Principali condizioni metaboliche responsabili di ipertransaminasemia

Condizione metabolica	Frequenza	Quadro clinico/patologico
Deficit di alfa1-antitripsina	1:70.000	Colestasi neonatale, minimamente sintomatica durante l'infanzia; esita in danno epatico solo nel 10-15% dei pazienti e può progredire in patologia epatica scompensata
Deficit di citrina	1:1:20.000 Asia	Colestasi neonatale NAFLD negli adolescenti Aumento di citrullina
Disordini congeniti della glicosilazione (CDG)	Sconosciuta	Alterata glicosilazione di glicoproteine e glicolipidi. Si presentano con ipertransaminasemia associata a steatofibrosi epatica e talora lieve colangiopatia, con o senza danno neurologico associato
Emocromatosi ereditaria	1:20.000	Si manifesta in genere in giovani adulti o successivamente
Fibrosi cistica del pancreas	1:2500	Raramente mostra esclusiva o prevalente presentazione epatica
Fibrosi epatica congenita	Sconosciuta	M. fibropolicistiche, incluso m. di Caroli, rene policistico AD e AR Funzione epatocellulare preservata, tranne in corso di episodi colangitici
Glicogenosi epatiche tipo VI e IX	Sconosciuta	Aumento delle ALT e lieve epatomegalia
Intolleranza ereditaria al fruttosio	1:20.000	Colestasi precoce durante lo svezzamento. Successivamente, se a dieta spontaneamente povera di fruttosio, possibile riscontro di ipertransaminasemia accidentale con epatomegalia e/o fegato brillante all'ecografia
Sindrome di Shwachman-Diamond	1:50.000	Ipertransaminasemia severa autolimitante

È frequentemente associata a patologie pro-trombotiche o reumatologiche. Il quadro istologico precoce è talora caratterizzato da una semplice dilatazione dei sinusoidi.

Cause tossiche

Per identificare una possibile causa tossica alla base di una ipertransaminasemia inspiegata nei bambini, è necessaria un'accurata anamnesi. Nella pratica clinica gli antibiotici sono tra i primi responsabili di danno epatico indotto da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI). L'epatotossicità farmaco-indotta può essere intrinseca, cioè dose-correlata e prevedibile, o più frequentemente idiosincrasica, imprevedibile e indipendente dalla dose. È possibile distinguere, inoltre, reazioni immunologiche e non immunologiche: le prime caratterizzate da segni e sintomi tipici di allergia, quali febbre, eruzioni cutanee, eosinofilia, autoanticorpi e fenomeno di sensibilizzazione, evidente

in caso di nuova somministrazione; le reazioni non immunologiche sono probabilmente legate a una predisposizione metabolica, correlata anche ai polimorfismi del citocromo P450, coinvolto nel metabolismo dei farmaci. La DILI è una difficile diagnosi di esclusione, per la quale sono stati proposti appositi score diagnostici.

Gli anticonvulsivanti sono spesso responsabili di danno epatico, primi fra tutti la lamotrigina e il valproato. Tra gli antibiotici responsabili di DILI, la minociclina è la più frequentemente coinvolta, seguita da isoniazide e azitromicina. L'amoxicillina, di frequente uso nella pratica clinica pediatrica, raramente causa danno epatico.

Gli obiettivi principali del trattamento di una DILI comprendono la sospensione immediata del farmaco, lo stretto monitoraggio della funzione epatica e la somministrazione di antidoti (esempio: L-carnitina per l'overdose di valproa-

to; N-acetil-cisteina nel sovradosaggio di paracetamolo). L'abuso di alcol può indurre danno epatico e ipertransaminasemia anche in pazienti pediatriche, soprattutto adolescenti. È necessario considerare in diagnosi differenziale, e quindi indagare, anche l'eventuale uso di prodotti di erboristeria e sostanze d'abuso. L'eccessiva assunzione di alcol può essere sospettata sulla base del riscontro di un rapporto AST/ALT >1, elevati livelli di GGT nel siero e/o un aumento del volume corpuscolare medio e della transferrina desialata a ridotto contenuto di carboidrati. In un adolescente, il dosaggio delle aminotransferasi va ripetuto dopo 6-8 settimane di astinenza dall'alcol controllata e/o monitorata.

Tossicità epatica da paracetamolo

Il paracetamolo (o acetaminofene) è il principale farmaco antipiretico e antidolorifico utilizzato con discreta sicurezza nei bambini se assunto a dosaggio corretto (10-15 mg/kg/dose orale; massimo 60 mg/kg/die e 80-90 mg/kg/die rispettivamente nel bambino < o > 3 mesi).

In caso di trattamento del dolore di intensità grave (dolore post-operatorio) la dose di carico per via orale può arrivare a 20 mg/kg, seguita da una dose di 15 mg/kg; se si usa la via rettale, la dose di carico può arrivare a 30 mg/kg (seguita poi da 20 mg/kg). Il suo sovradosaggio acuto può, però, causare effetti tossici, principalmente epatici.

La dose tossica per una singola ingestione è di 150 mg/kg/die. I sintomi clinici sono rappresentati da nausea, vomito, sedazione, sudorazione, dolore addominale. L'epatotossicità è da attribuire all'accumulo di un metabolita tossico, NAPQI (N-acetyl-p-benzochinonimina), che, a dosaggio normale, è detossificato dal glutatone ed eliminato con la bile o con le urine.

Polimorfismi genetici sono responsabili delle differenze interindividuali dell'espressione degli enzimi coinvolti nel metabolismo del paracetamolo e quindi delle manifestazioni di tossicità anche a dosaggi terapeutici.

Un sovradosaggio del farmaco può causare un esaurimento delle riserve di glutatone, che diventa insufficiente a detossificare l'NAPQI. L'iniezione endovenosa di N-acetil-cisteina inibisce la progressione del danno epatico ripristinando le riserve di glutatone.

In caso di sospetto avvelenamento da dosi tossiche/idiosincrasia da paracetamolo

occorre dosare i livelli ematici a 4 ore dall'ingestione e comparare il risultato con il nomogramma di Rumack-Matthew per definire se si tratta di una tossicità epatica assente, possibile, probabile. Va contattato il centro antiveleni di riferimento e - se necessario - iniziata immediatamente terapia con N-acetil-cisteina.

Alterazioni metaboliche e/o congenite a carico del fegato

Sono molto più diffuse nei pazienti pediatriche rispetto agli adulti. Singolarmente rare, ma non quando le si considera come gruppi. Non è facile stabilirne l'incidenza. In molti casi risultano essere asintomatiche e c'è il rischio che non vengano diagnosticate. La **tabella 5** presenta alcune condizioni la cui diagnostica differenziale si impone in tutti i casi di ipertransaminasemia, anche in assenza di altri segni e sintomi associati.

Patologie muscolari associate a ipertransaminasemia

Le patologie muscolari hanno la caratteristica di essere paucisintomatiche o del tutto asintomatiche nelle fasi iniziali. Anche in questi casi è fondamentale un'accurata raccolta della storia clinica e un dettagliato esame fisico, con ricerca di segni clinici specifici quali il segno di Gower e la pseudo ipertrofia dei gastrocnemi.

Distrofia muscolare di Duchenne/Becker (DMDB)

I primi segni e sintomi compaiono, in media, intorno ai 2,5 anni di età, ma, poiché si tratta di sintomi lievi, c'è in genere un ritardo di almeno un anno prima che il paziente venga sottoposto all'attenzione del medico. Sono stati riportati in letteratura diversi casi di bambini affetti da DMDB indirizzati a centri di epatologia pediatrica a causa del riscontro di una ipertransaminasemia persistente inspiegata. In alcuni casi, si arriva a effettuare una biopsia epatica senza aver preso prima in considerazione l'eventuale natura muscolare dell'ipertransaminasemia, esponendo i piccoli pazienti anche a specifiche complicanze in caso di biopsia in anestesia. La DMDB è talora caratterizzata, durante gli stadi iniziali, da obesità centrale e aumento del contenuto di grasso nei muscoli e nel fegato. In questi casi non bisogna prescrivere una drastica dieta ipocalorica per evitare la perdita di massa magra, che non ha capacità rigenerativa.

Miopatie metaboliche

In questo gruppo si riconoscono diverse glicogenosi e patologie mitocondriali. La glicogenosi di tipo III è caratterizzata da un variabile coinvolgimento epatico e miocardico durante l'infanzia, associati a miopatia scheletrica che si manifesta con una debolezza lentamente progressiva. Le glicogenosi di tipo IV, V e VII si manifestano con sintomi muscolari quali stanchezza e atrofia, associati ad aumento delle transaminasi e CPK e, in alcuni casi, a mioglobulinuria.

Le patologie mitocondriali comprendono disordini della fosforilazione ossidativa, dovute a mutazioni del DNA mitocondriale (mt-DNA) o di geni mitocondriali del DNA nucleare; sindrome da deplezione del DNA mitocondriale, che include forme miopatiche, encefalomiopatiche ed epatocerebrali.

Caveolinopatie

Si tratta di un gruppo di patologie muscolari recentemente descritte e ancora poco conosciute che colpiscono, in genere, i muscoli distali, il cuore e la muscolatura dei cingoli. Sono accompagnate da ipertransaminasemia asintomatica e modesto aumento dei livelli di CPK tra 450 e 5000 UI (valore normale: 150 UI/l).

La diagnosi va sospettata in bambini lievemente sintomatici (astenia, crampi muscolari dopo esercizio fisico, mialgia, iper-reattività muscolare indotta da percussione) e può essere confermata mediante valutazione immunoistochimica/ultrastutturale muscolare e indagini molecolari del gene CAV3.

Ipertransaminasemia muscolare da farmaci

Le statine possono causare tossicità muscolare, spesso clinicamente silente e rilevabile tramite esami di laboratorio. La miotossicità è in genere autolimitante ma talora evolve in miopatia autoimmune, caratterizzata da debolezza progressiva, presenza di autoanticorpi diretti contro il bersaglio farmacologico delle statine stesse, l'enzima 3-idrossi-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR), con un reperto biotico di miopatia necrotizzante.

La terapia con zidovudina può indurre aumento di LDH e CPK e transaminasi. I farmaci antimalarici, quali la cloroquina e l'idrossicloroquina, possono causare dermatomiosite e lupus eritematoso sistemico. Anestetici locali (esempio, lidocaina e bupivacaina), inibitori

del TNF-alfa, interferoni sono talora responsabili di ipertransaminasemia da danno muscolare.

La **figura 1** propone un algoritmo diagnostico che include molte delle principali cause responsabili di ipertransaminasemia. L'algoritmo inizia con la prescrizione di un "retesting panel" che -oltre ai livelli di transaminasi- comprende la determinazione di GGT e CPK, con il vantaggio di confermare la persistenza della citolisi e nello stesso tempo escludere, almeno in parte, epatopatie colestatiche associate amiopatie. L'algoritmo è inoltre guidato anche dalla rapidità, persistenza ed entità della ipertransaminasemia ($> o < 10$ volte i valori normali per età). Nel primo caso sarà utile infatti escludere una insufficienza epatica sostenuta da varie noxae epatotrope; nel secondo caso risulterà utile escludere, anche sulla base della presenza o meno di segni di clinico-laboratoristici di colestasi e dei dati dell'ecografia, epatopatie croniche sostenute da danno biliare o steatosi epatica. Quest'ultima deve essere approfondita sia nel paziente obeso che in quello normopeso, potendo sottendere comunque patologie diverse dalla NAFLD correlata a obesità. La biopsia epatica è parte dell'algoritmo, ma il suo ruolo e la sua esatta tempistica rimangono una questione controversa, tenendo anche presente che l'errore di campionamento può essere un limite che può portare talora a diagnosi errate e imprecisioni di stadiazione fibrosa e infiammatoria.

Conclusioni

L'esistenza di numerose condizioni responsabili di ipertransaminasemia isolata e persistente impone che ogni bambino affetto - anche se asintomatico - sia sottoposto ad accurati controlli. La prescrizione di un "retesting panel", che includa anche determinazione dei livelli di GGT e CPK ha il vantaggio di con-

fermare la persistenza dei risultati anomali, di aiutare nella diagnosi differenziale tra patologie epatocellulari, colestatiche e muscolari e guidare, quindi, i successivi passi diagnostici.

Occorre tenere quanto più possibile sempre presente il rapporto costo/beneficio non tralasciando, tuttavia, di mettere in conto l'esperienza traumatica di prelievi venosi multipli. Quando l'anamnesi e l'esame obiettivo orientano verso una diagnosi specifica, l'approccio corretto è l'esecuzione degli esami di qualunque livello di complessità (*en bloc*) necessari alla conferma. L'iter diagnostico, che sottintende sempre e comunque la conoscenza della varietà delle possibili eziologie, va quindi individualizzato. In particolare, l'esatto timing della biopsia epatica resta controverso e affidato sempre al parere dell'esperto in epatologia pediatrica.

Corrispondenza
pvajro@unisa.it

• Dezsófi A, Baumann U, Dhawan A, et al. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:408-20.

• England K, Thorne C, Pembrey L, et al. Age- and sex-related reference ranges of alanine amino-transferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:71-7.

• Fortunato G, Iorio R, Esposito P, et al. Macroenzyme investigation and monitoring in children with persistent increase of aspartate aminotransferase of unexplained origin. *J Pediatr* 1998;133:286-9.

• Iorio R, Sepe A, Giannattasio A, et al. Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders. *J Gastroenterol* 2005;40:820-6.

• Krier M, Ahmed A. The asymptomatic outpatient with abnormal liver function tests. *Clin Liver Dis* 2009;13:167-7.

• Lamireau T, McLin V, Nobili V, et al. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;38:259-62.

• Lee M, Vajro P, Keeffe EB. Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST. *Dig Dis Sci* 2011;56:311-3.

• Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:182-9.

• Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013;25:255-72.

• Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel M, et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 2014;370:533-42.

• Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol* 2013;19:2740-51.

• Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, et al. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:663-70.

• Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700-13.

• Veropalumbo C, D'Aniello R, Sangermano M, et al. Hypertransaminasemia: Is it always liver disease? The case of subclinical myopathies and macroenzymes. *Glob J Gastroenterol Hepatol* 2013;1:8-17.

• Veropalumbo C, Del Giudice E, Capuano G, et al. Duchenne and Becker muscular dystrophy presenting as nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:463-4.

• Veropalumbo C, Orso G, D'Aniello R, et al. L'ipertransaminasemia da cause extraepatiche /Extrahepatic causes of hypertransaminasemia. *Giornale di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica/SIGENP* 2013;5:25-32.

Gli Argonauti 2.0

Bari, 1 e 2 aprile 2016

Hotel Palace, via Francesco Lombardi 13

Ulteriori informazioni sui prossimi numeri