

Rubrica a cura di Luciano de Seta



# Una strana ipertransaminasemia

Maria Luisa Tortorella\*, Eva Carlin\*\*, Federica de Seta\*\*\*

\* Pediatra di famiglia, San Vito al Tagliamento (Pordenone)

\*\*Pediatra UOC Pediatria, Ospedale di San Vito al Tagliamento (Pordenone)

\*\*\*Pediatra, Napoli

È descritto il caso di un bambino di 21 mesi che presenta un'ipertransaminasemia nel corso di una bronchite asmatiforme causata da un'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale. Si discutono le cause di questo incremento delle transaminasi che la letteratura riporta soprattutto nei casi gravi di bronchiolite richiedenti una ventilazione assistita.

*The case of a 21-month-old child with hypertransaminasemia during an asthma-like bronchitis caused by in a Syncytial Respiratory Virus infection is described. The causes of this increase in transaminases are discussed, Scientific literature reports similar associations especially in severe cases of bronchiolitis requiring assisted ventilation.*

## La storia

Roberto, 21 mesi, primogenito, è nato a termine da gravidanza normodecorsa. In anamnesi familiare si segnala una mamma affetta da tiroidite cronica che ha sofferto di epatite cronica attiva criptogenetica nei primi mesi di vita. Il piccolo è stato allattato al seno fino a 8 mesi. Nell'anamnesi patologica un episodio di bronchiolite a 5 mesi curata a domicilio. Successivamente ha sofferto di due episodi di bronchite asmatiforme (uno complicato con broncopneumite), ha contratto la malattia mani-bocca-piedi, e una virosi con otite media acuta negli ultimi tre mesi. Frequenta il nido.

Giunge in ambulatorio, in febbraio, con febbre da quattro giorni, tosse e fischio e un episodio di vomito. All'esame obiettivo è evidente un'altra bronchite asmatiforme con lievi rientramenti costali: in torace ronchi e sibili espiratori diffusi. Il rinofaringe è poco eritematoso, ha le membrane timpaniche entrambe un po' iperemiche e una congiuntivite catarrale bilaterale. Considerati i recenti episodi di bronchite asmatiforme, viene prescritta terapia inalatoria con salbutamolo spray con distanziatore e Azitromicina sosp. per tre giorni. A un controllo dopo tre giorni si ripresenta con tosse invariata e febbre (siamo al sesto giorno), scarso appetito, modesta disidratazione. Alla visita appare in condizioni generali discrete, pallido. Al torace: buon ingresso di aria bilateralmente, non segni di broncostenosi ma si ascoltano rantoli a piccole bolle in sede medio-apicale destra. Considerata la lunga durata della febbre e l'utilizzo recente di terapie antibiotiche, viene consigliato un accesso

in ospedale per una valutazione più approfondita del quadro clinico (esami di laboratorio ed ecografia toracica) e per valutare la necessità di una nuova terapia antibiotica. All'arrivo in Pediatria, l'ecografia toracica clinica evidenzia un addensamento di circa 2 cm di diametro con rinforzo posteriore, senza versamento pleurico. Addome trattabile, peristalsi valida. Non organomegalia.

## Il decorso

Gli esami di laboratorio mostrano i seguenti valori. Emocromo: GR 4.890/mmc, GB 13.070/mmc; Hb 11,1 g/dl, MCV 68,9 fl, Ht 33,7 %, Plt 303.000/mmc. Emocoltura: negativa. Na 141 mmol/L, K 4,7 mmol/L, Cl 103 mmol/L, creatinina 0,26 mg/dl, glicemia 82 mg/dl, Ca 10,7 mg/dl, ALT 567 U/L, AST 399 U/L. PCR 3,1 mg/dl (v.n. fino a 0,5 mg/dl), albumina 3,5 g/dl, proteine totali 7,9 g/dl, LDH 346, ammonio 37, fosfatasi alcalina 209 UI/l. Tampone naso-faringeo: positivo per Virus Respiratorio Sinciziale B (RSV-B). L'esame che lascia perplessi è l'ipertransaminasemia con valori elevati, per cui vengono approfondite le diverse cause di un'epatite e praticiamo: anticorpi per CMV, HCV, HAV, toxoplasmosi, EBV (risultati assenti), anticorpi anti-microsomi: assenti, alfa 1-antitripsina: 209 mg/dl (nella norma). Durante il ricovero si somministra amoxicillina orale (80 mg/kg in tre somministrazioni). Roberto presenta un rapido miglioramento clinico, sfebbra in seconda giornata; in dimissione presenta ancora rantoli fini al campo medio di destra e ronchi e sibili sparsi su entrambi i campi polmonari; tosse produttiva, farin-

ge arrossato, membrane timpaniche iperemiche. Gli esami di laboratorio ripetuti a distanza di due giorni mostravano ancora un notevole incremento delle transaminasi (AST 331 U/L, ALT 633 U/L). Viene prescritta a domicilio prosecuzione della terapia antibiotica in corso. Al controllo clinico a due giorni dalla dimissione, il piccolo appare in buone condizioni generali, vigile, reattivo, roseo, con faringe e membrane timpaniche indenni. Obiettività toracica: FR 30/min, SpO2 97%, MV normotrasmeso su tutti i campi con rantoli fini medio basali bilaterali, più accentuati a destra. Cuore: FC 108/bpm ritmico, toni puri, pause libere. Addome: piano, trattabile, non masse, non organomegalie. Al successivo controllo dopo otto giorni (dodici dall'inizio del ricovero) gli esami mostrano: GB 9.690/mmc (N 35,2%, L 57,8%, M 4,6%, E 1,7%, B 0,8%), GR 530.000/mmc, Hb 11,6 g/dl, Hct 35,9%, MCV 69,9 fl, PLT 337.000/mmc. Reticolociti: 3,6% (187.000/mmc); sideremia 61 mcg/dl, transferrina 412 ng/ml, Sat. O2 97%, ferritina 29 mcg/l, Na 140 mmol/L, K 4,3 mmol/L, Cl 103 mmol/L, creatinina 0,25 mg/dl, azotemia 17 mg/dl, glicemia 73 mg/dl, e una quasi normalizzazione dei valori delle transaminasi (ALT 68 UI/L, AST 73 UI/L), gamma GT 17 UI/L, LDH 287 UI/L. PCR < 0,3 mg/dl, VES 39 mm/h, IgG 961 mg/dl, IgM 98 mg/dl, IgA 92 mg/dl, 25-OH-vit. D: 15,2 mcg/L.

## La diagnosi

La diagnosi differenziale di questa ipertransaminasemia si pone fondamentalmente tra:

- epatite virale (da RSV stesso), con alta carica virale e sversamento del virus nel torrente circolatorio; possibile anche l'azione litica dei linfociti T CD8 citotossici in concerto con le citochine pro-infiammatorie [1];
- epatopatia da farmaci epatotossici o congestione/ischemia epatica secondaria a insufficienza cardiaca o circolatoria, da escludere per l'assunzione solo di paracetamolo e azitromicina a dosaggio

TABELLA 1. Classificazione quantitativa dell'ipertransaminasemia [2]

Grado	N° di volte multiple del valore massimo normale per età
1	< 2
2	da 2 a < 3
3	da 3 a < 8
4	> 8

opportuno e per l'assenza di segni di scompenso cardiocircolatorio;

- origine extraepatica dell'ipertransaminasemia (muscoli, cuore e scheletro, reni) [1], non testimoniata dall'incremento di altri enzimi muscolari (CPK);
- da escludere anche l'eziologia ipossica del danno epatico poiché il nostro paziente non ha mai desaturato (come riporta anche Thorburn) [2] e infatti non ha avuto bisogno di ventilazione assistita.

La negatività della sierologia per i principali virus epatotropi consente di escludere un'epatite da virus tipici, e l'assenza di autoanticorpi quella di un'autoimmunità epatica, così come i valori normali dell'alfa-1-antitripsina consentono di escludere un'epatite da deficit enzimatico che potrebbe dare anche conto degli episodi respiratori ricidivanti. Il miglioramento clinico, la rapida riduzione dei valori delle transaminasi, associati a una sicura infezione da VRS come documentato dalla positività del tampone naso-faringeo, fanno propendere per un'infezione respiratoria acuta da VRS con epatite transitoria causata verosimilmente da Virus Respiratorio Sinciziale B, con verosimile iniziale focolaio broncopneumonic da sovrapposizione batterica.

Dopo due mesi, le condizioni generali sono buone, l'esame obiettivo dell'apparato respiratorio è nella norma. Organi ipocondriaci nei limiti, con tutti gli esami – comprese le transaminasi – normalizzati.

*Diagnosi finale: ipertransaminasemia da epatite in corso d'infezione respiratoria da Virus Respiratorio Sinciziale B.*

### Commento

Dall'analisi dei casi di ipertransaminasemia e infezione da RSV presenti in lette-

ratura, emerge che durante le infezioni respiratorie da RSV (non solo bronchioliti, infatti i bambini coinvolti sono di età fino a 2 anni) si può verificare un incremento delle transaminasi, che può essere classificato in base al valore di scostamento dalla norma (Tabella 1).

Il decorso delle infezioni delle basse vie aeree da RSV risulta essere più grave (in termini di ventilazione meccanica, ricorso a farmaci inotropi e mortalità) se coesiste aumento delle transaminasi (nella maggior parte dei casi dovute a epatite, in minoranza a danno cardiaco, quasi esclusivamente in presenza di sottostante cardiopatia congenita) [3].

L'elevazione delle transaminasi in corso d'infezione da RSV ha il picco in terza giornata; inoltre l'ALP può aumentare anche di più di venti volte il valore normale e rientrare anche dopo sette settimane [4]. In un case-report si è avuto l'aumento della gamma GT simultaneo alle transaminasi [1] ma in nessuno caso riportato vi sono state alterazioni della bilirubina e dei fattori della coagulazione.

Il 19% dei bambini < 2 anni ventilati per infezione respiratoria da RSV (n = 305) presenta aumento delle transaminasi. La durata della ventilazione meccanica e del ricovero erano correlate, in uno studio, all'elevazione dell'AST (non dell'ALT), peraltro risolta in media in sette giorni (con segnalazione di risoluzione però anche entro le quattro-sette settimane). Le AST aumentano più precocemente delle ALT e questo aumento può essere usato ai fini prognostici per la severità della malattia [2].

L'aumento transitorio e di breve durata delle transaminasi in corso di un'infezione da RSV-B suggerisce piuttosto un fe-

nomeno simile al decorso della infezione respiratoria, piuttosto che un danno d'organo permanente, anche con rialzo delle transaminasi di grado 3-4 [2].

Non è da escludere anche una particolare suscettibilità genetica al danno epatico [1] (di cui l'anamnesi della mamma di Riccardo sembrerebbe suggestiva).

La storia di Riccardo, in assenza di criteri di gravità respiratoria, si avvicina a quelli di tre casi riportati da un'équipe italiana [1] di cui nessuno ha avuto bisogno di ossigeno né supporto ventilatorio, in certo contrasto con quanto riportato da Thorburn [2].

### Cosa abbiamo imparato:

Dal caso e dalla letteratura abbiamo appreso che:

- 1 l'ipertransaminasemia in corso di bronchiolite è descritta raramente in letteratura, soprattutto nelle forme con grave insufficienza respiratoria;
- 2 il caso dimostra che anche negli episodi di bronchite asmatiforme (e non solo di bronchiolite) il VRS può causare un'epatite che si risolve con la guarigione della bronchite asmatiforme;
- 3 teniamo presente le possibilità di cui sopra prima di intraprendere indagini complesse e aspettiamo (tranne che nei casi gravi) perché dopo una settimana in media le transaminasi si normalizzano.

✉ [ml.tortorella@tiscali.it](mailto:ml.tortorella@tiscali.it)

1. Giordano S, Di Gangi M, Failla MC, et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and hypertransaminasemia. *Infez Med*. 2018 Mar 1;26(1):81-4.
2. Thorburn K, Fulton C, King C, et al. Transaminase levels reflect disease severity in children ventilated for respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Sci Rep*. 2018 Jan 29;8(1):1803.
3. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004 May;30(5):931-4.
4. Kirin BK, Topić RZ, Dodig S. Hepatitis during respiratory syncytial virus infection—a case report. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(1):112-6.