

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XV

Ottobre 2012

numero 8

CASO CONTRIBUTIVO

Fegato grosso e grasso: poche diagnosi a cui pensare

Martina Mainetti¹, Massimo Grassi¹, Andrea Zucchini¹, Lorenzo Mambelli², Fabio Dal Monte³, Denise Cassandrini⁴, Giuseppe Maggiore⁵, Federico Marchetti¹

¹U.O.C di Pediatria e Neonatologia, Azienda Ospedaliera di Ravenna; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara; ³Pediatria di Famiglia, Faenza; ⁴U.O. di Medicina Molecolare, Azienda Ospedaliera Stella Maris di Pisa; ⁵UO di Gastroenterologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Indirizzo per corrispondenza: federico.marchetti@ausl.ra.it

Large and fatty liver: few diagnoses to think of

Key words: Hypertransaminasemia, Glycogen storage disease type IX, Molecular analysis, Case report

Abstract The case of an 8-year-old girl with an isolated hypertransaminasemia asymptomatic without cholestasis and with moderate hypercholesterolemia and hepatomegaly with steatosis and glycogen storage in biopsy is described. Once excluded the commonest causes of hypertransaminasemia, because of hepatosteatosis, the differential diagnosis is between a possible Wilson's disease and glycogen storage disease VI and IX. Genetic research has revealed a glycogen storage disease type IX from mutation of PHKB gene. This mutation is associated with a good prognosis and it may cause hepatic fibrosis only very rarely. Molecular analysis allows accurate diagnosis where enzymology is uninformative and identifies the pattern of inheritance permitting counselling and family studies.

CASO CLINICO

LA STORIA PREGRESSA

Sara (nome di fantasia) è una bambina di 8 anni, nata a termine da taglio cesareo. All'anamnesi patologica remota non emergono particolari problemi; accrescimento ponderale regolare al 25-50° centile, crescita staturale con deflessione dal 50 al 10° centile verso i 3 anni di età, poi regolare al 10° centile. Nella norma le tappe dello sviluppo psico-motorio, salvo modesto ritardo di deambulazione autonoma (iniziata a 18 mesi). Nell'anamnesi familiare si segnala ipercolesterolemia nel ramo paterno.

All'età di 5 anni, in occasione di esami ematici eseguiti in corso di sindrome influenzale, riscontro di iniziale lieve ipertransaminasemia (ALT 72 U/L, AST 71 U/L), che si è confermata

ai controlli successivi con valori massimi di ALT 291 U/L e di AST 668 U/L associata al riscontro clinico di una epatomegalia significativamente rilevante. Nella norma la funzionalità epatica (assetto coagulativo, protidemia e protidogramma normali). Non vi è mai stato riscontro di incremento degli indici di colestasi (GGT e bilirubina totale e frazionata nella norma). Le CPK erano nella norma.

All'ecografia epatica veniva evidenziato un quadro di fegato iperecogeno con significativa epatomegalia.

Erano state escluse le cause di ipertransaminasemia dovute a: una infezione cronica da virus epatotropi (HAV, HBV, HCV, EBV, CMV), alla malattia celiaca, ad una tiroidopatia, alla fibrosi cistica. Gli indici di flogosi erano nella norma, non era presente ipergammaglobulinemia; gli autoanticorpi evidenziavano una lieve positività degli anticorpi anti-muscolo liscio.

Ceruloplasmina e rame sierico erano nella norma, così come l'emogasanalisi, l'ammoniemia, il lattato, gli acidi organici urinari e gli aminoacidi plasmatici, l'acido urico, il dosaggio dell'ACTH e della cortisolemia. La valutazione della curva da carico di glucosio e del profilo glicemico, anche dopo digiuno, non avevano evidenziato alterazioni di rilievo.

Data la persistenza dell'ipertransaminasemia era stata eseguita presso un centro di III livello la biopsia epatica con riscontro di una lieve fibrosi degli spazi portal e di steatosi micro e macrovacuolare a carico del 15% degli epatociti, aventi un citoplasma ricco di glicogeno.

Nel sospetto di una glicogenosi di tipo VI da difetto di fosforilasi, era stata eseguita l'indagine genetica per la ricerca delle alterazioni del gene PYGL, risultata tuttavia negativa.

La diagnosi definitiva non era stata formalizzata e, nei tre anni successivi, i controlli periodici avevano sempre confermato la persistenza dell'ipertransaminasemia con discreta epatomegalia, con condizioni cliniche generali di benessere, senza rilievo di ipoglicemia.

LA DIAGNOSI

Sara giunge alla nostra attenzione con l'obiettivo di potere arrivare a definire la causa dell'ipertransaminasemia.

Alla nostra prima visita è in buone condizioni generali. E' in sovrappeso (BMI all'80° percentile), e l'unico riscontro obiettivo di rilievo risulta essere appunto l'epatomegalia di consistenza dura, con margini non bene definiti, stimabile (grazie all'esame ecografico) a livello dell'ombelicale traversa, in assenza di splenomegalia.

Il quadro era quello di una sindrome citolitica cronica pura, ovvero di un'ipetransaminasemia isolata, associata al rilievo "macro e microscopico" di un'epatomegalia steatosica con lieve fibrosi e depositi di glicogeno intracellulari. Alla luce di

questi elementi, i passi successivi hanno previsto fondamentalmente di nuovo la rivalutazione dei principali quadri di malattia da accumulo; in particolare la normalità del fibrinogeno sierico, dell'emocromo, dell'assetto marziale, del protidogramma (e dell'alfa-1 antitripsina), del rame sierico, della ceruloplasmina e della cupruria (oltre che l'assenza dell'anello di Kaiser-Fleischer alla valutazione oculistica) hanno consentito facilmente di escludere le epatopatie secondarie all'accumulo del fibrinogeno, alla Sindrome di Schwachmann-Diamond, all'emocromatosi, al deficit di alfa 1 anti-tripsina ed alla malattia di Wilson. Il riscontro di una lieve ipercolesterolemia (LDL 169 mg/dl, HDL 45 mg/dl, trigliceridi 129 mg/dl), ha consentito l'esclusione di un quadro secondario ad un deficit di lipoproteina B.

In considerazione dei depositi di glicogeno a livello epatocitario documentati dalla pregressa biopsia, alla luce anche della negatività in particolare della malattia di Wilson, è stata riconsiderata come prima ipotesi diagnostica la glicogenosi. Nell'ambito delle glicogenosi, in riferimento alla storia clinica di Sara, la pregressa esclusione dal punto di vista genetico della glicogenosi di tipo VI ci ha portato a considerare esclusivamente la forma di tipo IX da difetto di fosforilasi chinasi.

L'indagine genetica in tal senso ha documentato la presenza di una mutazione in omozigosi del gene PHKB (a carico della subunità beta) confermata dal riscontro della mutazione in eterozigosi in entrambi i genitori, confermando quindi il sospetto diagnostico.

Il dosaggio della vitamina D è risultato basso (10,4 mcg/l) con evidenza alla densitometria ossea di un quadro di osteopenia (z score: -2 DS).

LA PROGNOSI E IL FOLLOW-UP

La glicogenosi di tipo IX secondaria a mutazione del gene PHKB risulta essere associata ad una prognosi fondamentalmente favorevole e molto raramente può essere causa di un quadro evolutivo di fibrosi epatica. Sara dovrà eseguire controlli laboratoristici annuali per valutare l'andamento delle transaminasi e la funzionalità epatica ed un follow-up mediante indagine elastometrica (Fibroscan®) per valutare la componente fibrotica epatica ed il suo andamento nel tempo.

Il deficit di vitamina D ed il quadro di osteopenia riscontrati, note in diverse forme di glicogenosi, richiederanno invece una supplementazione con vitamina D e calcio, con la rivalutazione della densitometria ossea.

La lieve ipercolesterolemia, ascrivibile sia alla patologia da accumulo che teoricamente anche alla sola ipercolesterolemia familiare del gentilizio paterno (vista l'assenza di ipertrigliceridemia che può essere presente nella glicogenosi), sarà trattata esclusivamente con un programma dietetico che riduca il rischio di un incremento ponderale e che preveda l'esclusione di alimenti ricchi di colesterolo.

DISCUSSIONE

L'ipertransaminasemia rappresenta una delle alterazioni di laboratorio con cui spesso il pediatra si trova a confrontarsi. Si parla di ipertransaminasemia lieve in caso di incremento $\leq 2 \times N$, moderata da 2 a $10 \times N$ e severa/marcata per incremento $\geq 10 \times N$. Un quadro transitorio e di entità lieve/moderata è frequente in occasione di comuni infezioni virali, mentre una persistenza di elevati valori di transaminasi richiede sempre un'indagine accurata in quanto potenziale espressione di patologie severe^{1,2}.

L'ipertransaminasemia, transitoria o persistente, va sempre valutata, ai fini di un corretto inquadramento diagnostico, nell'ambito dei quadri riportati nel *Box 1*.

Il quadro di Sara, data la presenza di un persistente e asintomatico aumento delle transaminasi (con valori tra 2 e 10 volte la norma) in assenza di alterazione degli indici di colestasi, rientrava nell'ambito di una sindrome citolitica cronica pura, espressione di un danno isolato e persistente a carico dell'epatocita. Le cause della sindrome citolitica cronica pura sono riportate nella *Tabella 1*³.

Quando l'ipertransaminasemia isolata si associa ed un'epatomegalia steatosica le ipotesi diagnostiche si dovrebbero concentrare principalmente su due quadri: la glicogenosi (GSD) ed la malattia di Wilson.

Sindrome citolitica pura (acuta e cronica): è caratterizzata da un aumento delle transaminasi con valori di gamma GT normali. Espressione di un danno a carico dell'epatocita con risparmio del colangiocita, le forme acute vedono un marcato incremento delle transaminasi (≥ 10 volte il valore massimo di norma) e talvolta delle gammaGT ($\max \leq 2 \times N$) e risultano essere quadri sintomatici potenzialmente associati ad insufficienza epatica acuta (epatite acuta infettiva/autoimmune o epatite acuta tossica). Nella forma cronica l'incremento delle transaminasi risulta essere invece meno marcato (valori in genere compresi tra 2 e $10 \times N$) ed i valori di gamma GT sono sempre normali; tipicamente si tratta di forme asintomatiche o paucisintomatiche con riscontro dell'ipertransaminasemia occasionale.

Sindrome citolitica mista (acuta e cronica): è l'espressione di un danno a carico dell'epatocita e del colangiocita. La forma acuta, solitamente sintomatica, è caratterizzata da un'improvvisa e marcata elevazione delle transaminasi ($\geq 10 \times N$) e delle gamma GT ($\geq 5 \times N$), mentre nelle rare forme croniche, tipicamente paucisintomatiche (prurito isolato, ma frequente riscontro di un'epatomegalia di consistenza aumentata espressione della malattia epato-biliare), l'aumento di transaminasi e gamma GT è compreso tra valori 2 e $10 \times N$.

- Malattie muscolari: malattie acquisite del muscolo, miopatia da ipo/ipertiroidismo, errori congeniti del metabolismo muscolare
- MacroAST
- Epatiti croniche infettive da virus epatotropi
- Epatopatie autoimmuni: epatite e colangite autoimmune, colangite sclerosante autoimmune, epatite celiaca, epatite granulomatosa (malattia di Crohn, sarcoidosi)
- Epatopatie metaboliche e genetiche: Wilson, glicogenosi (tipo III, VI, IX), mucopolisaccaridosi tipo VII, difetti della glicosilazione delle proteine, sindrome di Swachmann-

Diamond, sindrome di Smith-Lemli-Opitz, deficit di lipoproteina B, malattia da accumulo del fibrinogeno, difetti della catena energetica mitocondriale, emocromatosi

- Epatopatie endocrine: morbo di Addison
- Epatopatie da farmaci
- Malattia “grassa” del fegato: steatosi/steatoepatite non alcolica

Tratto da referenza n 3

Nel nostro caso, in particolare, il quadro di glicogenosi risultava altamente probabile in considerazione sia dell'esclusione delle altre cause più comuni di danno epatocitario che soprattutto dell'evidenza istologica di depositi di glicogeno intraepatocitari con aspetti di iniziale fibrosi.

Le GSD di tipo IX (così come quella di tipo IV) tendono ad esordire nella prima infanzia (tra 1 e 5 anni di vita) con un'epatomegalia di solito marcata, associata ad un lieve-moderato rialzo degli enzimi epatici, del colesterolo e trigliceridi^{2,4}. Può essere presente ipotonia muscolare e ritardo di crescita; in caso di digiuno prolungato possono inoltre verificarsi episodi di ipoglicemia^{2,4}. Raramente è presente una acidosi lattica e un aumento dell'acido urico.

La storia naturale della malattia epatica nelle GSD di tipo IX e anche di tipo VI è favorevole nella stragrande maggioranza dei casi e solo eccezionalmente vi è l'evoluzione in un quadro di severa fibrosi epatica. Non occorre di solito alcun accorgimento specifico se non l'osservazione della crescita. La dieta deve essere libera, con pasti relativamente frequenti. Nei rarissimi casi di bambini che hanno un significativo rallentamento della crescita e/o episodi di ipoglicemia si può pensare, nei primi anni di vita, ad una enterale notturna con carboidrati complessi (ad es. con la maizena).

Nello specifico della glicogenosi di tipo IX la prevalenza stimata è di circa 1 caso su 100.000 nati, ed è causata da un deficit di fosforilasi chinasi (PhK), enzima che svolge un ruolo chiave nella regolazione della glicogenolisi. La PhK si compone di quattro copie di ciascuna delle quattro subunità (alfa, beta, gamma, calmodulina) codificate da geni che mappano su cromosomi diversi e che sono espresse in modo diverso dai tessuti. La GSD IX comprende in realtà un gruppo di difetti congeniti clinicamente e geneticamente eterogenei⁵⁻⁷ tra cui:

- GSD da deficit di PhK epatica: forma più comune secondaria alla mutazione dei geni PHKA2 e PHKG2, codificanti per le isoforme epatico-specifiche delle subunità alfa e gamma

ma della PhK (rispettivamente a trasmissione X linked ed autosomica recessiva);

- GSD da deficit di PhK muscolare: molto rara, secondaria alla mutazione dei geni PHKA1 e PHKG1, codificanti per le isoforme muscolo-specifiche delle subunità alfa e gamma del PhK (fino ad ora sono note solo mutazioni del gene PHKA1 a trasmissione X-linked);
- GSD da deficit di PhK epatica e muscolare: secondaria alla mutazione del gene PHKB (codificante per la subunità beta della PhK), a trasmissione autosomica recessiva.

Nel corso degli ultimi anni si è resa sempre più evidente la variabilità fenotipica della GSD di tipo IX e questa sembra essere discretamente correlata alle specifiche mutazioni genetiche che determinano il difetto di PhK⁶. La mutazione del gene PHKB, riscontrata nella nostra bambina, dalla prevalenza attualmente ancora poco nota, pur presentando un coinvolgimento epatico e muscolare può anche non determinare un incremento dei valori di CPK e presenta di solito un quadro fenotipico di grado lieve⁶. Al contrario un fenotipo severo sembra essere associato alla mutazione PHKG2, mentre la mutazione PHKA2 presenta una espressività fenotipica variabile⁶.

Per quanto riguarda il riscontro di un'alterata mineralizzazione ossea, complicanza nota nelle glicogenosi, questa è dovuta a meccanismi fisiopatologici ancora poco noti e non chiaramente correlabili né ad alterazioni nei meccanismi di omeostasi di calcio e fosforo, né a diretti danni d'organo⁷.

CONCLUSIONI

Nella storia di Sara il lungo e a tratti difficile iter diagnostico, pone alcuni riflessioni su un necessario tentativo di semplificazione nell'approccio da seguire di fronte ad un caso di sindrome citolitica cronica pura con epatomegalia marcata e steatosi epatica. In questi casi vanno pensate ed escluse in prima istanza la malattia di Wilson e le forme possibili di glicogenosi con interessamento epatico (III, VI, IX) che a volte possono presentarsi anche con il solo riscontro (per quanto riguarda la tipo VI e IX) di una ipertransaminasemia ed epatomegalia con steatosi, senza altra rilevante sintomatologia associata. L'attuale disponibilità delle indagini molecolari per i difetti del gene della PhK può essere di valido aiuto per arrivare ad una precisa definizione della diagnosi, secondo alcuni autori risparmiando indagini invasive⁷. La nota correlazione genotipo/fenotipo per alcuni dei difetti del gene PhK può consentire inoltre di meglio caratterizzare la futura evoluzione clinica (nella maggioranza dei casi benigna), aspetto di fondamentale importanza, come nel nostro caso, anche per le informazioni da dare ai genitori.

Bibliografia

- Maggiore G. L'esplorazione bioumorale del fegato: il bilancio epatico. Medico e Bambino 2009;28:648-53.
- Kliegman RB. Nelson Textbook of Pediatrics 19th edition. ELSEVIER Saunders 2011
- Maggiore G. Approccio clinico al bambino con enzimi epatici elevati, quasi vent'anni dopo. Medico e Bambino 2010;29:21-32.

- Lazzerini M. Un caso di ipertransaminasemia. Medico e Bambino pagine elettroniche 2003;6(8)
- Shin YS. Glycogen Storage Disease: clinical, biochemical and molecular heterogeneity. Seminars in Pediatric Neurology 2006;13(2):115-20.
- Beauchamp NJ, Dalton AM, Ramaswami U, et al. Glycogen storage disease type IX: high variability in clinical phenotype. Mol Gen Metab 2007;82(1-2):88-99
- David-Spraul A, Piraud M, Dobbelaere D, et al. Liver glycogen storage disease due to phosphorylase system deficiencies: diagnosis thanks to non invasive blood enzymatic and molecular studies. Mol Genet Metab 2011;104(1-2):137-43
- Cabrera-Abreu J, Crabtree NJ, Elias E, Fraser W, Cramb R, Alger S. Bone mineral density and markers of bone turnover in patients with glycogen storage disease types I, III and IX. J Inherit Metab Dis 2004;27(1):1-9.