

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Marzo 2002

numero 3

## CASI CLINICI DELLA LETTERATURA

**Ittero colestatico in un bambino di un mese**

a cura di Giorgio Bartolozzi

**IL CASO**

Francesco C, nasce il 9 aprile 1990, entra in clinica per ittero intenso all'età di un mese e mezzo.

**Anamnesi familiare**

Genitori non consanguinei, la madre è di origine danese.

**Anamnesi fisiologica**

Nasce da prima gravidanza, a termine, da parto eutocico.

Peso alla nascita kg 2,900, indice di Apgar 9-10

Allattamento con formula

**Anamnesi patologica**

In seconda giornata di vita insorge ittero; la bilirubinemia in terza giornata è di 12,4 mg/dL; il bambino viene posto in fototerapia.

L'ittero persiste al di là della seconda settimana di vita.

All'età di un mese viene ricoverato in un reparto di chirurgia pediatrica per ematoma subdurale. La colorazione della pelle assume progressivamente un colorito giallo-verdastro. Le feci sono ipocoliche e le urine fortemente pigmentate.

E' presente epatomegalia.

Viene sottoposto in un ospedale pediatrico di secondo livello a vari accertamenti e cure, finché all'età di un mese e mezzo viene trasferito in Clinica Pediatrica.

**Esame obiettivo**

Condizioni generali scadenti, colorito giallo-verdastro della cute e delle sclere; non manifestazioni emorragiche; epatomegalia (fegato sporgente due dita dall'arcata costale), urine iperpigmentate, feci acoliche.

**1° serie di esami emato-chimici**

Esame emocromocitometrico: GR 3.600.00 mmc

Hb 11 g/dL

GB 8.000 mmc, con una formula normale per l'età

MCV 80 m3

Piastrine 300.000 mmc

Esame delle urine: presenza di pigmenti biliari

Bilirubinemia totale: 9,4 mg/dL, di cui a reazione diretta 6 mg/dL e a reazione indiretta 3,4 mg/dL

Attività ALT (SGPT) 88 U/L

AST (SGPT) 176 U/L

Fosfatasi alcalina 641 U/L

Gammaglutamil-transpeptidasi 1.461 U/L

Colesterolo totale 260 mg/dL

Colalemia a digiuno 8 mcg/mL

Proteinemia totale 4,9 g/dL

albumina 59,6% (2,92 g/dL)

alfa 1 1,4% (0,069 g/dL)

alfa 2 13,5% (0,66 g/dL)

beta 17,8% (0,87 g/dL)

gamma 7,7% (0,38 g/dL)

Attività protrombinica 55%

Ricerca degli anticorpi del complesso TORCH: negativa

Ricerca degli antigeni e degli anticorpi dei virus dell'epatite: negativa

Colture dal sangue e dalle urine: negative

Determinazione degli elettroliti nel sudore: normali

Ricerche per ipotiroidismo: negative

ECO epatico: viene confermata l'epatomegalia, senza alterazioni evidenziabili a carico delle vie biliari

**DISCUSSIONE SUL CASO**

Il lattante presenta un ittero di media entità con evidente impronta nettamente di tipo colestatico. I due terzi della bilirubina totale sono rappresentati da bilirubina a reazione diretta; d'altra parte la colorazione della cute e delle sclere è tendente al verdinico. Viene notata epatomegalia.

Accanto a un innalzamento dei livelli di attività delle aminotransferasi (ALT e AST), rispettivamente x 2 e x 4, si riscontra un innalzamento della fosfatasi alcalina (x 4) e soprattutto della gammaglutamil-transpeptidasi (x 10), il cui aumento è un dato caratteristico della colestasi. Anche la colalemia a digiuno è aumentata. Nelle urine sono presenti pigmenti biliari. Il colesterolo è 260 mg/dL: più di due volte il valore normale per l'età.

Viene quindi posta la diagnosi di:

ittero colestatico neonatale

La presenza nell'anamnesi di un quadro emorragico (ematoma subdurale) e di una riduzione del tempo di protrombina fanno sospettare un deficit di vitamina K, come conseguenza del malassorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili. Questa possibilità è in accordo con la diagnosi di ittero colestatico neonatale.

Escluse in base agli esami di laboratorio le cause infettive e alcune delle cause metaboliche, viene data importanza al basso livello di alfa1-globuline, che si trova al di sotto dei limiti considerati normali (1,4%, cioè 0,069 g/dL, contro un valore normale nel lattante di 0,2-0,4 g/dL).

Vengono perciò richiesti altri esami.

## 2° serie di esami di laboratorio

Determinazione della alfa1-antitripsina: 52,4 mg/dL (contro valori normali di 140-440 mg/dL nei primi mesi di vita)

Screening metabolico per aminoacidi sierici e urinari: valori normali

Il sospetto di un ittero colestatico da deficienza di al-antitripsina diviene una probabile certezza. La diminuzione dei livelli di alfa1-antitripsina è diversa a seconda del genotipo:

a)negli omozigoti (SS) per la variante S (Glu264Val), la riduzione della alfa1-antitripsina è di circa il 40%, ma

b)negli omozigoti (ZZ) per la variante Z (Glu264Lis) la riduzione può raggiungere l'85%.

Viene quindi deciso di procedere, dopo il ristabilimento della funzionalità coagulativa (somministrazione di vitamina K per via parenterale) all'esecuzione di una biopsia epatica. Il siero del paziente e quello dei genitori è stato esaminato per identificare il genotipo della alfa1-antitripsina.

## Biopsia epatica

“Quadro di epatopatia colestatica cellulare con reazione sinplasmica; le tecniche istochimiche mediante PAS e immunocitochimiche, mediante anticorpi diretti contro l' alfa1-antitripsina, evidenziano un accumulo epatico della proteina anomala”.

La trasformazione giganto-cellulare è un evento già descritto nel fegato di soggetti con al-antitripsina deficienza e ittero colestatico progressivo neonatale.

**Genotipo dell'alfa1-antitripsina** del probando e dei suoi genitori

Probando: omozigote per la variante PI Z, cioè PI ZZ

Madre (di origine danese): eterozigote per la variante PI MZ, con livelli di al-antitripsina normali

Padre (italiano): eterozigote per la variante PI MZ, con livelli di al-antitripsina normali

## Seconda discussione sul caso

Il paziente è portatore di una deficienza di al-antitripsina nella forma più grave, con genotipo ZZ. Nel nord Europa il 4% della popolazione è eterozigote per la variante Z, mentre il 10% è portatore della variante S. In Svezia viene attualmente eseguito uno screening nella popolazione.

L' alfa1-antitripsina è un inibitore delle proteasi, costituito da 394 aminoacidi, la cui sintesi è regolata da un gene, localizzato alla banda cromosomica 14q32.1. La sintesi di questa proteasi avviene soprattutto nel fegato, ma in minima parte anche nei macrofagi alveolari e nei monociti, per regolare le lesioni tissutali locali nel polmone. L' alfa1-antitripsina di

norma entra velocemente in circolo per contrastare l'elastasi dei neutrofili, soprattutto a livello dei polmoni. Gli alleli classificati come normali sono indicati con la lettera M; esiste a carico di questo allele un evidente polimorfismo (se ne conoscono ben 75); alcune mutazioni determinano una deficienza dell'anti-proteasi: quella più spesso in gioco e con le conseguenze più gravi è la mutazione Z. Una semplice sostituzione di un aminoacido determina la spontanea polimerizzazione della proteina, che impedisce la sua secrezione dal fegato nella circolazione generale. Oggi questa situazione patologica fa parte delle malattie conformazionali (vedi).

Oltre alle deficienze ereditarie, bassi livelli di alfa1-antitripsina si ritrovano anche nella sindrome da difficoltà respiratoria del neonato, nelle gravi perdite di proteine dal rene o dall'intestino, nell'insufficienza renale terminale e infine nella fibrosi cistica.

Nell'adulto PT ZZ è frequente l'insorgenza di una malattia polmonare cronica ostruttiva (MPCO), esacerbata dal fumo, mentre l'interessamento epatico avviene più di rado (intorno al 10% dei soggetti con MPCO), con evoluzione in cirrosi in qualche caso. L'epatocarcinoma è un evento ancora più raro.

Secondo una vecchia pubblicazione (Sveger T, 1976) l'interessamento epatico in neonati omozigoti ZZ è molto variabile: solo un caso su 10 ha un ittero prolungato neonatale, cioè un ittero che dura al di là del 15° giorno di vita: tutti i neonati hanno un'aumentata concentrazione sierica degli enzimi epatici. La maggior parte dei neonati con ittero guarisce completamente dell'ittero e solo 1 su 10 di essi (cioè un neonato su 100 neonati omozigoti per ZZ) ha un ittero colestatico persistente, con evoluzione in cirrosi (Vedi Pediatria per l'ospedale in questo stesso numero di Medico e Bambino).

Perché questo avviene in alcuni pazienti e non in altri ?

Ancora non sappiamo con precisione quale sia la causa della cattiva evoluzione dell'epatopatia. Tuttavia sappiamo che l' al-antitripsina fa parte delle proteine della fase acuta, per cui viene sintetizzata in maggiore quantità quando vi sia febbre e quando vi siano fenomeni infiammatori, probabilmente in seguito alla sintesi da parte dei macrofagi di interleuchina-1 e di altre interleuchine. Poiché la lesione dell'epatocita è molto probabile che sia legata all'entità dell'accumulo intracellulare di al-antitripsina, polimerizzata, ne consegue che, maggiore è la quantità di al-antitripsina sintetizzata e maggiore ne è il suo accumulo all'interno dell'epatocita e più grave sarà la sofferenza dell'epatocita. E' quindi da sospettare che fenomeni intercorrenti nei primi periodi della vita possano giocare un ruolo aggravante la lesione del fegato.

Anche una situazione di eterozigosi (PI SZ) può accompagnarsi ad aumentato rischio di malattia del fegato, sia in età pediatrica che nell'adulto.

Il paziente è stato trattato con vitamina K per via parenterale e con acido ursodessilico. Per l'epatopatia ingravescente e per l'evidente evoluzione verso la cirrosi, il bambino è stato inviato all'Ospedale di Bicetre per una valutazione complessiva e per l'inserimento nella lista dei trapianti di fegato.

All'età di due anni il bambino è stato trapiantato.

Risulta che il bambino gode ancora di buona salute.

### **Ricadute pratiche**

Un ittero a impronta colestatica in un neonato rappresenta un'urgenza diagnostica:

- per quanto eccezionale nel nostro paese non bisogna dimenticare la possibilità di una alfa1-antitripsina deficienza;
- l'osservazione della concentrazione delle alfa1-globuline all'elettroforesi è un'utilissima spia di un'alfa1-antitripsina deficienza, perché questa anti-proteasi costituisce dal 70 all'80% della curva della a1-globuline all'elettroforesi;
- solo il 10% degli itteri neonatale da alfa1-antitripsina deficienza evolve in cirrosi;
- per la prevenzione di questa grave evoluzione è prudente, sulla base delle conoscenze attuali, ridurre al massimo la durata e l'intensità gli episodi di febbre elevata e i fenomeni infiammatori attivi nel corso di episodi infettivi, specialmente nei neonati e nei lattanti con questa malattia (vedi Pediatria per l'Ospedale: "polimerizzazione e cirrosi").

### **Bibliografia**

Carrell RW, Lomas DA: a1-antitrypsin deficiency A model for conformational diseases , N Engl J Med 346:45-53, 2002

Cox DW - a1-antitrypsin deficiency, in Scriver CR et al. The metabolic & molecular basis of inherited disease, McGraw Hill, New York, 8° ed., 2001, pag. 5559-84

Sveger T Liver disease in a1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200.000 infants N Engl J Med 294:1316-21, 1976