

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Settembre 2008

numero 7

CASI INDIMENTICABILI

Una doppia colestasi in famiglia

Giulia Paloni, Chiara Zanchi, Domenica Giglia, Flavia Mastrobuoni

Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

S. e G. sono due gemellini di 14 mesi, nati pre-termine e di basso peso, che conosciamo verso il sesto mese di vita. La loro storia inizia però prima, già a 2 mesi di vita, quando vengono ricoverati presso un ospedale periferico, in seguito a un episodio di gastroenterite. In quell'occasione viene riscontrata in entrambi una iper-transaminasemia (AST: 851 U/l e 299 U/l, ALT: 470 U/l e 402 U/l) e un aumento delle γ GT (941 U/l e 1223 U/l) con CPK e bilirubina nella norma. In prima battuta vengono escluse una causa infettiva (negativa la ricerca per virus epatotropi maggiori e minori) e autoimmune (negativi gli SMA, LKM1, ANA ed ANCA) e i due gemellini vengono dimessi con l'ipotesi di epatite virale in gastroenterite. Purtroppo però ai controlli successivi, prescritti dal pediatra, mentre i valori della bilirubina risultano sempre nella norma, i livelli di transaminasi e di γ GT sembrano proprio non volersi abbassare!

Giungono a noi all'età di 6 mesi: crescita ottima, non itterici, senza epatosplenomegalia, insomma due bambini allegri e vivaci... anche troppo! Nonostante il grande desiderio dei genitori di veder normalizzati i valori di transaminasi, gli esami, ahimè, mostrano ancora AST, ALT e γ GT moderatamente elevate (AST x 4, ALT x 5, γ GT x 4) e la diagnosi resta ancora tutta da definire.

La storia di G. e S. ci offre quindi l'occasione di ripensare alle possibili cause di epatopatia colestatica in età pediatrica; considerando che le possibili eziologie virale e autoimmune erano state già escluse in precedenza, abbiamo escluso un ipotiroidismo, un Morbo di Wilson (peraltro poco probabile, data l'età) e una malattia metabolica. Inoltre, valorizzando la presenza delle stesse alterazioni nei due gemelli, abbiamo pensato che alla base di tutto doveva esserci una causa genetica.

Nell'ipotesi di una fibrosi cistica, pur in assenza di grassi nelle feci, abbiamo eseguito il test del sudore che è risultato nella norma; nel sospetto invece di un'epatite colestatica da deficit di α -1-antitripsina abbiamo eseguito l'elettroforesi proteica che ha mostrato un ridotto picco α , e il dosaggio dell' α -1-antitripsina, che è risultata ampiamente al di sotto del range di normalità (31,5 mg/dl con valori normali compresi tra 92-200 mg/dl).

L'esame genetico ci ha permesso di confermare la diagnosi, identificando in entrambi i gemellini il genotipo PIZZ in omozigosi.

E a questo punto cosa abbiamo fatto? Nulla... se non il follow-up nel tempo e la terapia con acido ursodesossicolico per migliorare la colestasi. Ai successivi controlli i valori delle transaminasi e delle γ GT in entrambi i gemellini sono risultati in progressiva riduzione.

PERCHÉ INDIMENTICABILE?

Perché ci ha dato l'occasione di "rivedere" le cause di ipertransaminasemia nel lattante e di approfondire le nostre conoscenze su una patologia che solitamente ci fa pensare automaticamente all'adulto e al polmone e che invece rappresenta la malattia metabolica responsabile della maggior parte dei trapianti di fegato in età pediatrica.

Perché non dobbiamo dimenticare il deficit di α -1-antitripsina tra le cause di epatite colestatica nei primi mesi di vita, ricordando sempre di controllare il picco α all'elettroforesi delle proteine, esame che spesso facciamo di routine ma che in alcuni casi, come in questo, può essere di grande aiuto.

Perché non è poi così frequente trovare due gemelli affetti...

QUALCHE NOTA DI APPROFONDIMENTO

Il deficit di α -1-antitripsina (AAT) è una patologia autosomica recessiva relativamente frequente, forse sottodiagnosticata; la sua reale incidenza non è nota e in letteratura vengono riportati valori stimati che variano da 1:500 a 1:5000 a seconda della regione geografica.

L' α -1-antitripsina, glicoproteina sintetizzata principalmente dalle cellule epatiche, ha l'azione di proteggere i tessuti dalle proteasi leucocitarie (elastasi, cathepsina e tripsina) rilasciate in corso di processi flogistici.

Esistono diverse varianti genotipiche della malattia; la forma più spesso sintomatica è l'omozigosi PiZZ, l'unica che si associa a epatopatia nel bambino e che può determinare l'insorgenza precoce di enfisema polmonare nel giovane adulto.

Gli individui omozigoti PiZZ hanno livelli sierici di α -1-antitripsina del 10-15% la norma; l' α -1-antitripsina prodotta da questi soggetti, pur essendo funzionalmente attiva, presenta una ridotta capacità specifica di inibire le elastasi e un difetto della secrezione che ne comporta l'accumulo negli epatociti. I meccanismi patogenetici del danno dovuto alla carenza di α -1-antitripsina sono diversi a seconda dell'organo interessato: l'insorgenza di malattia del fegato dipende dal fatto che la variante mutata dell' α -1-antitripsina va incontro a un riarrangiamento molecolare con formazione di polimeri resistenti ai processi di degradazione che, accumulandosi negli epatociti, provocano la morte cellulare e a lungo andare la cirrosi. Il

danno polmonare, invece, si verifica per il mancato equilibrio tra proteasi e inibitori delle proteasi, con conseguente insufficiente inattivazione dell'attività elastasica.

Il deficit di α -1-antitripsina può essere diagnosticato nei primi mesi di vita per un ittero colestatico persistente oppure, successivamente, per una malattia epatica cronica, ma il più delle volte viene sospettato in seguito a un reperto occasionale di ipertransaminasemia. Circa il 10% dei neonati PiZZ svilupperà, nei primi sei mesi di vita, una sindrome colestatica con prurito, ipercolesterolemia e paucità dei dotti intraepatici all'esame istologico; di questi, un terzo svilupperà una malattia epatica severa con alterazioni della sintesi epatica (diatesi emorragica, ascite, difficoltà alimentari, scarsa crescita), un terzo andrà incontro a morte a causa dell'epatopatia, e il restante terzo normalizzerà gli indici di funzionalità epatica nei primi anni di vita.

Il 52-60% degli neonati omozigoti PiZZ presenterà un'ipertransaminasemia isolata tra i 3 e i 6 mesi di vita, ma solo il 12% manterrà le stesse alterazioni a 18 anni di vita. L'insufficienza epatica fulminante si osserva invece raramente nella prima infanzia. Fattori prognostici negativi sono: l'ittero persistente per più di 6 settimane, l'epatomegalia persistente per più di sei mesi, il sesso femminile e la presenza di importanti alterazioni istologiche all'esordio. Gli adulti omozigoti PiZZ hanno un rischio significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale di andare incontro a cirrosi e a epatocarcinoma.

La malattia polmonare non si manifesta prima dell'età adulta; la glomerulonefrite è descritta in rari casi sempre associata alla malattia epatica; la vasculite e la panniculite sono descritte solo in soggetti adulti.

Quindi... quando dobbiamo pensare al deficit di α -1-antitripsina? E in particolare, quando deve pensarci anche il pediatra?

Indicazioni al dosaggio dell'α-1-antitripsina	
Lattante	<i>Ittero colestatico</i>
Bambino	<i>Inappetenza o scarsa crescita inspiegate</i>
Ogni età	<i>Epatomegalia o ipertransaminasemia inspiegate, epatopatia, cirrosi o carcinoma epatocellulare inspiegati</i>
Adulto	<i>Asma severa, enfisema < 50 anni o a qualsiasi età nei non fumatori</i>

Per confermare la diagnosi, oltre all'elettroforesi proteica, saranno necessarie il dosaggio dell' α -1-antitripsina e l'analisi genetica.

La terapia più importante consiste nella prevenzione dal fumo di sigaretta, in quanto le sigarette accelerano la distruzione polmonare associata a tale patologia. La malattia epatica trova al momento attuale, come unica possibilità terapeutica, il trapianto di fegato. Sono attualmente in studio sostanze che, inibendo la polimerizzazione delle varianti di α -1-antitripsina all'interno del reticolo endoplasmatico o facilitandone la secrezione dagli epatociti, potrebbero in futuro aprire nuove prospettive nella prevenzione o cura della malattia epatica.

Bibliografia

1. Giglio L, Berti I, Trevisiol C. Il deficit di α -1-antitripsina in età pediatrica. Medico e Bambino 2003;155-61.
2. Teckman JH, Lindblad D. Alpha 1 Antitrypsin deficiency: Diagnosis, Pathophysiology and Management. Curr Gastroenterol Rep 2006;14-20.
3. Perlmutter H, Brodsky JL, Balistreri WF. Molecular Pathogenesis of Alpha 1 Antitrypsin Deficiency Associated Liver Disease: a meeting review. Hepatology 2007;45:1313-23.
4. Primhak RA, Tanner MS. Alpha 1 antitrypsin deficiency. Arch Dis Child 2001;2-5.