

We people

il magazine della Rete Pediatrica Toscana

n.1 - 2022



Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, Aut. n. MBPA/CN/P/0011/2016 - Periodico Quadrimestrale - Aprile

In questo numero

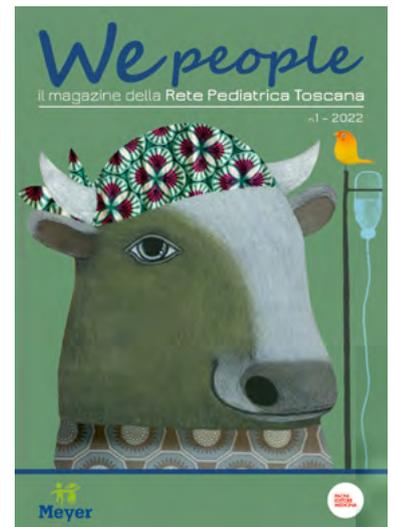
PATOLOGIE EPATICHE

- 2** *Le malattie del fegato nel bambino*
Giuseppe Indolfi, Massimo Resti
- 4** *Itteri neonatali*
Tiziana Controzzi, Susanna Falorni, Luca Filippi
- 8** *Le colestasi neonatali e l'atresia delle vie biliari*
Elisa Bartolini, Chiara Grimaldi
- 13** *Le neoplasie epatiche*
Chiara Grimaldi, Marco Di Maurizio
- 17** *L'ecografia addominale point-of-care*
Rino Agostiniani
- 21** *Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD), un nome nuovo per una vecchia conoscenza*
Giuseppe Indolfi, Massimo Resti
- 25** *L'ipertransaminasemia*
Elisa Bartolini
- 30** *La DRESS*
Roberto Bernardini, Diego G. Peroni
- 38** *Il fegato e l'infezione da SARS-CoV-2*
Giuseppe Indolfi, Luisa Galli
- 41** *Il fegato e le vasculiti in pediatria*
Sandra Trapani, Valerio Maniscalco, Chiara Rubino, Gabriele Simonini
- 48** *Le manifestazioni epatobiliari delle malattie infiammatorie croniche intestinali nel bambino*
Paolo Lionetti
- 52** *Calcolosi della colecisti in età pediatrica*
Kejd Bici, Chiara Grimaldi, Antonino Morabito
- 59** *Epatotossicità da farmaci in età pediatrica*
Monica Tei, Federica Lotti, Flavio Storelli, Salvatore Grosso

Progetto realizzato con la Fondazione
dell'Ospedale Pediatrico Meyer



www.retepediatrica.toscana.it



Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Comitato Editoriale

Rino Agostiniani
Francesca Bellini
Roberto Bernardini
Salvatore De Masi
Gianpaolo Donzelli
Susanna Falorni
Valdo Flori
Mirco Gregorini
Rosanna Martin
Francesca Menegazzo
Patrizia Mondini
Massimo Resti

In copertina illustrazione di
Arianna Papini

© Copyright
Fondazione dell'Ospedale Pediatrico
Anna Meyer Onlus

Redazione

Maria Vittoria Giannotti, Giulia Righi

Edizione

Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
www.pacinieditore.it

Stampa

Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa
Tel. 050 3130 11 - Fax 050 3130300
www.grafichepacini.com

Registrazione al Tribunale di Pisa
n. 747/2016 R.N.C. - 6/16

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Maggio 2022. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>. La Rivista We people viene inviata a medici e operatori sanitari, solo ed esclusivamente per l'aggiornamento professionale, informare e promuovere attività e prodotti/servizi strettamente inerenti e attinenti alla professione degli utenti, garantendo sempre una forte affinità tra il messaggio e l'interesse dell'utente. Si prega di prendere visione della Privacy Policy al seguente link: www.pacinieditore.it/privacy-policy-informativa-privacy/. Per comunicazioni/informazioni: privacy@pacinieditore.it

Le malattie del fegato nel bambino

L'epatologia è una tra le più giovani subspecialità pediatriche. Le sue origini risalgono agli anni '70 quando a Londra il professor Alex Mowat e a Parigi il professor Daniel Alagille fondavano i primi famosi centri europei di epatologia (futura trapiantologia pediatrica) e procedevano alla pubblicazione dei primi libri di testo dedicati.

Da allora l'epatologia pediatrica ha subito una completa metamorfosi.

Le epatiti infettive virali, epidemiologicamente rilevanti negli anni '80, hanno lasciato il passo alla malattia grassa del fegato.

La prognosi delle principali epatopatie a esordio neonatale e infantile è significativamente cambiata con il trapianto di fegato.

I percorsi diagnostici delle epatopatie a esordio pediatrico sono stati positivamente travolti dalla rivoluzione genetica delle nuove metodiche di sequenziamento.

L'epatite B è efficacemente prevenuta dalla somministrazione combinata di vaccino e immunoglobuline iperimmuni alla nascita.

La vaccinazione universale, obbligatoria in Italia, garantisce la protezione dalla trasmissione verticale

dell'infezione in circa il 95% dei nati da madre con epatite B.

L'attenzione a questa infezione deve rimanere alta per non lasciare non diagnosticati i pochi bambini che contrarranno l'infezione, nonostante l'adeguatezza dell'immunoprofilassi attiva e passiva, e i bambini infetti provenienti dai paesi ad alta endemia e bassa copertura vaccinale per flussi migratori e adozioni internazionali.

L'epatite C è un'infezione oggi facilmente curabile a partire dai tre anni di età con i nuovi farmaci antivirali ad azione diretta. Sono ben lontani i dolorosi tempi delle terapie a base di interferone.

I nuovi farmaci, assunti completamente per via orale, sono sicuri ed efficaci (con risposte virologiche sostenute nel tempo in circa il 98% dei trattati) dopo un ciclo di terapia di durata tra 8 e 12 settimane.

La malattia da fegato grasso anche conosciuta come *NAFLD*, *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*, ha oggi una grande rilevanza epidemiologica.

Le stime più recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità parlano di più di 340 milioni di bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 19 anni obesi. Di questi fino al 50% presenta anche fegato grasso.

Il nuovo tentativo classificativo della *NAFLD* sotto l'acronimo *MAFLD*, *Metabolic (dysfunction) Associated Liver Disease*, vuol porre l'accento sulla stretta associazione del fegato grasso con la sindrome metabolica, patologia dell'iperalimentazione, sganciando la diagnosi di fegato grasso dai criteri diagnostici negativi (di esclusione) tipici della *NAFLD* e dalla correlazione con il consumo di alcol più appropriata per l'età adulta che per quella pediatrica.

L'epatologia pediatrica si snoda tra patologie ad alta incidenza come la *MAFLD* e patologie rare, spesso a esordio neonatale e di difficile diagnosi.

Giuseppe Indolfi^{1,2}, Massimo Resti¹

¹ Epatologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze;

² Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze

giuseppe.indolfi@meyer.it • massimo.resti@meyer.it

Conflitto di interessi

Giuseppe Indolfi dichiara nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

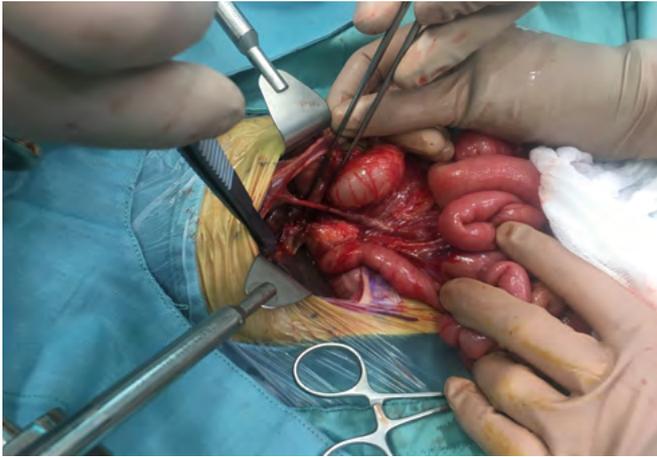


Figura 1. Atresia delle vie biliari associata ad anomalia congenita del sistema portale (immagine fornita per gentile concessione dalla dottoressa Chiara Grimaldi, Chirurgia Epatobiliare, AOU Meyer).

L'ittero, comune manifestazione parafisiologica dell'imaturità del fegato nel neonato, è anche il principale segno clinico di epatopatie gravi come l'atresia delle vie biliari.

L'atresia delle vie biliari è una patologia a eziopatogenesi ignota ed è ancora la principale indicazione al trapianto di fegato in età pediatrica.

L'ittero, l'ipo/acolia delle feci, la presenza di urine ipercromiche sono i campanelli di allarme per l'atresia, malattia in cui la tempestività o il colpevole ritardo diagnostico influenzano drammaticamente la prognosi.

La rarità di questa malattia e delle altre patologie congenite delle vie biliari, nonché della patologia

tumorale epatica, rende indispensabile l'intervento di chirurghi pediatrici con un alto livello di competenza e di specializzazione (Fig. 1).

La centralità del fegato nei percorsi metabolici del nostro organismo lo rende bersaglio comune di malattie infettive tra cui, per estrema attualità e non certo per gravità, quella da SARS-CoV-2.

Il fegato è comunemente coinvolto come *target* secondario o come attore coprotagonista da malattie sistemiche come vasculiti, malattie infiammatorie croniche intestinali, disturbi immunologici e insufficienze multiorgano.

Il danno da xenobiotici, infine, nelle sue svariate forme cliniche di espressione, rappresenta un'importante sfida diagnostica e gestionale.

In questo numero di *We People* tutti questi aspetti saranno trattati in modo competente e approfondito. La Rete Pediatrica Toscana ben si articola nelle diffuse competenze dei professionisti coinvolti nella stesura dei diversi articoli.

Tale corallità si snoda intorno alla necessità di concentrare la gestione medico-chirurgica delle malattie epatobiliari più rare nell'hub pediatrico dell'Ospedale Meyer che ha sviluppato percorsi diagnostico-terapeutici specifici per i bambini epatopatici.

In Italia il trapianto di fegato pediatrico, inizialmente eseguito in totale dipendenza in alcuni centri esteri, è a oggi un'effettiva opzione terapeutica.

Un capitolo mancante, una sfida per il futuro.



Itteri neonatali

L'ittero è definito come la colorazione giallastra di cute e mucose dovuta all'accumulo di bilirubina, sostanza prodotta dalla degradazione dell'emoglobina. Rappresenta un'evenienza di comune riscontro in ambito neonatale, interessando circa il 60% dei neonati a termine e l'80% di quelli pretermine. Sebbene generalmente sia una condizione benigna e transitoria, l'iperbilirubinemia riveste un ruolo importante

nella valutazione del neonato in quanto potenzialmente responsabile di danni neurologici permanenti.

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

L'emolisi dei globuli rossi causa l'immissione in circolo dell'emoglobina, costituita da 4 catene polipeptidiche e altrettanti gruppi prostetici detti eme che vengono degradati in biliverdina a livello del sistema reticoloendoteliale. La biliverdina viene quindi trasformata in bilirubina non coniugata (o indiretta), che si lega all'albumina in circolo e raggiunge il fegato dove viene coniugata a opera dell'uridina difosfato glucuronosil transferasi (UGT1A1), quindi escreta a livello enterico ed eliminata con le feci. La bilirubina coniugata (o diretta) può altresì subire processi di deconiugazione a opera dei batteri intestinali e tornare nuovamente in circolo.

CLASSIFICAZIONE

Da un punto di vista clinico l'ittero può essere inquadrato in base:

Tiziana Controzzi¹, Susanna Falorni², Luca Filippi¹

¹ UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, AOU Pisana;

² Direttore UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Grosseto

t.controzzi@ao-pisa.toscana.it • susanna.falorni@uslsudest.toscana.it

• luca.filippi@unipi.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

1. alla sua natura: non patologico/patologico;
2. al tipo di bilirubina presente: a bilirubina indiretta/a bilirubina diretta;
3. al meccanismo fisiopatologico: aumentata produzione/alterata coniugazione/ridotta eliminazione.

ITTERO NON PATOLOGICO

Il neonato è fisiologicamente predisposto all'accumulo della bilirubina. Questo è dovuto da un lato a una intrinseca abbondanza di substrato (poliglobulia, ridotta sopravvivenza delle emazie fetali, presenza di raccolte ematiche quali cefaloematomi o ematomi cutanei), dall'altro a una ridotta capacità di eliminazione dei suoi derivati (sia per immaturità dei meccanismi di coniugazione a livello epatico, in particolare nel neonato pretermine, sia per la presenza di un aumentato circolo entero-epatico nelle prime epoche di vita in relazione all'avvio della lattazione e dell'alimentazione al seno). L'ittero fisiologico è un ittero a bilirubina non coniugata che compare dopo le prime 24 h di vita e ha un incremento orario inferiore agli 0,5 mg/dl. Raggiunge la sua massima intensità generalmente tra le 3° e la 5° giornata di vita nel neonato a termine, intorno alla 7° per il pretermine, con remissione spontanea in un breve arco temporale, non oltre i 14 giorni. Fattori genetici e neonatali sono responsabili della variabilità del livello di bilirubinemia massimo raggiunto, che nel 95% dei neonati non supera i 17 mg/dl a 96 h. Fattori di rischio per la comparsa di ittero sono il sesso maschile, la nascita < 38 settimane EG, la presenza di cefaloematoma o ecchimosi visibili, il diabete gestazionale materno, l'etnia orientale, un'anamnesi familiare positiva per ittero neonatale e la presenza di fattori intercorrenti quali sepsi. Altri quadri di ittero non patologico sono quelli legati all'allattamento materno. Se ne distinguono una forma precoce, detta da allattamento al seno, e una tardiva, detta da latte materno.

La forma precoce è dovuta al ritardato avvio di una adeguata alimentazione, con conseguente disidratazione, ridotto apporto calorico, rallentamento del transito intestinale e incremento del circolo entero-epatico. Si manifesta nella prima settimana di vita e si risolve con la promozione di una corretta alimentazione del neonato. La forma tardiva, legata alla presenza nel latte materno di sostanze inibenti la coniugazione epatica della bilirubina, si presenta tipicamente tra i 7 e i 14 giorni, e può persistere oltre il mese di vita. Sebbene non sia indicata come procedura routinaria data la benignità della situazione, questa forma di ittero risponde alla sospensione transitoria (48 h) del latte materno, rappresentando il test uno strumento per la diagnosi

differenziale degli itteri prolungati a bilirubina non coniugata.

ITTERO PATOLOGICO

L'ittero patologico può insorgere nelle prime 24 h di vita, presenta valori di bilirubinemia sierica superiori al 95° centile per EG ed epoca di vita o un incremento orario superiore a 0,5 mg/dl. A differenza dell'ittero fisiologico,

Tabella I. Principali fattori di rischio per iperbilirubinemia.

Cause di iperbilirubinemia
<i>Da aumentata produzione</i>
• Ittero fisiologico
• Policitemia
• Trauma (cefaloematoma, ecchimosi)
<i>Da emolisi immune</i>
• Rh
• ABO
• Anticorpi minori
<i>Da emolisi non immune</i>
• Difetti enzimatici (deficit glucosio 6 fosfato deifrogenasi, deficit piruvato chinasi)
• Difetti della membrana del globulo rosso (sferocitosi, ellissocitosi)
<i>Da deficit di coniugazione</i>
• Ittero da latte materno
• Ittero fisiologico
• Cause genetiche (s. Crigler-Najjar I e II, s. Gilbert)
<i>Da ridotta eliminazione</i>
• Anomalie delle vie biliari (atresia biliare, cisti del coledoco, s. Alagille)
• Cause genetiche (s. Dublin-Johnson, s. Rotor)
• Difetti di sintesi o trasporto degli acidi biliari
• Alterazione metabolismo epatico (congenito, acquisito)
<i>Cause con meccanismo patogenetico combinato</i>
• Etnia asiatica
• Prematurità
• Disturbi endocrinologico-metabolici (ipotiroidismo, galattosemia)
• Diabete gestazionale
• Infezioni (complesso TORCH, sepsi)
• Allattamento
• Farmaci

che è sempre a bilirubina indiretta, questo può essere a bilirubina indiretta o diretta. Le cause sono riportate in Tabella I.

Tra le forme da aumentata produzione la forma più frequente è rappresentata dalla malattia emolitica neonatale (MEN) da alloimmunizzazione, che può riguardare il sistema Rh o ABO. Nel primo caso sono presenti anticorpi diretti contro il sistema Rh, più frequentemente anticorpi anti D prodotti dalla madre Rh negativa nei confronti del neonato Rh positivo. La sensibilizzazione all'antigene sconosciuto alla madre può essere avvenuta in una gravidanza precedente, a seguito di un mixing di piccole quantità di sangue, ma anche nella gravidanza in corso come conseguenza di procedure invasive (amniocentesi) o distacchi placentari. La MEN Rh può causare forme di emolisi e ittero severi: data la rilevanza clinica della condizione e la possibilità di offrire alle gravide Rh negative una immunoprofilassi mediante iniezione di immunoglobuline anti D, sono indicate la valutazione di emogruppo e test di Coombs indiretto materni durante la gravidanza e quella dell'emogruppo e del test di Coombs diretto (TCD) del neonato. La MEN ABO è dovuta alla presenza anticorpi naturali di tipo IgG anti-A e anti-B nella madre, e assume rilevanza clinica quando questa sia di gruppo O e il neonato di gruppo A. Può svilupparsi indistintamente in qualsiasi gravidanza ed è responsabile di quadri di emolisi meno severi della forma da anti Rh. Non esistono strategie preventive. La diagnosi di basa sulla valutazione del TCD sulle emazie neonatali, che può risultare negativo in circa il 50% dei casi.

Cause più rare di emolisi sono quelle non immuni (TCD negativo), rappresentate dai difetti enzimatici (deficit di glucosio 6 fosfato e di piruvato chinasi) e da quelli della membrana eritrocitaria. La diagnostica di queste forme si avvale del dosaggio degli enzimi coinvolti nel primo caso, e nella valutazione combinata di striscio periferico e test di resistenza osmotica nel secondo.

Le forme da alterata coniugazione sono rappresentate da condizioni genetiche con ridotta attività dell'enzima UGT1A1. Lo spettro fenotipico va da forme benigne, caratterizzate da una lieve riduzione di attività enzimatica (malattia di Gilbert), a forme severe con alta incidenza di encefalopatia (malattia di Crigler-Najjar tipo 1).

Le forme da alterata eliminazione sono caratterizzate dalla presenza di ittero colestatico, definito come la presenza di bilirubina coniugata ≥ 1 mg/dl in presenza di livelli di bilirubina totale fino a 5 mg/dL o valori di bilirubina coniugata $> 20\%$ della bilirubinemia totale. Si riconoscono cause anatomiche (quali atresia delle vie biliari, cisti del coledoco), genetiche (sindrome di Dublin-Johnson e di Rotor), metaboliche (malattia di Gaucher, malattia di Niemann-Pick tipo C), endocrine e infettive.

MANAGEMENT

Numerose società scientifiche hanno redatto raccomandazioni operative nella gestione del neonato itterico > 35 settimane di EG, la capostipite delle quali è rappresentata da quelle dell'*American Academy of Pediatrics* del 2004.

Il primo aspetto del management dell'iperbilirubinemia è sicuramente quello della prevenzione, mediante la promozione dell'allattamento al seno fin dalle prime ore di vita e la precoce identificazione dei soggetti a rischio. A tal fine, oltre alla valutazione anamnestica, risultano di fondamentale importanza la determinazione dell'emogruppo e del test di Coombs diretto su emazie neonatali, valutabile anche su sangue cordonale nei soggetti a rischio di alloimmunizzazione. Ogni neonato deve quindi essere sottoposto a sorveglianza clinica e, in caso di evidenza di ittero, a valutazione della bilirubinemia, mediante analisi di campione ematico (con apparecchi *bedside* a metodica spettrometrica per bilirubinemia totale o in laboratorio, con possibile determinazione della bilirubina coniugata) o stima attraverso misurazione transcutanea. Sebbene decisioni terapeutiche necessitino di una valutazione ematica della bilirubina, numerosi studi evidenziano come per valori di bilirubina inferiori a 12-13 mg/dL la stima transcutanea sia attendibile e quindi da incoraggiare. La valutazione della bilirubinemia è comunque suggerita pre-dimissione anche nel neonato senza evidenza di ittero. Una volta verificato il valore di bilirubinemia, questo deve essere interpretato sulla base dell'età gestazionale del neonato e della sua epoca di vita, mediante confronto con specifici nomogrammi che suggeriscono l'eventuale indicazione all'avvio di una terapia.

Nel neonato itterico è importante, inoltre, valutare l'obiettività neurologica: la bilirubina non coniugata, infatti, ha la capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e depositarsi a livello del parenchima

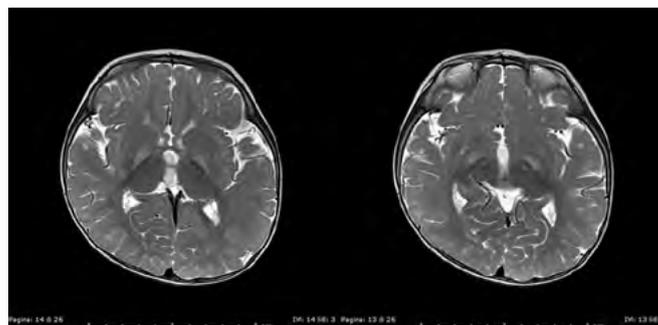


Figura 1. Immagini RMN di paziente con kernittero (scansioni assiali pesate in T2) – per gentile concessione dott.ssa Simona Fiori – IRCCS Stella Maris, Calambrone (Pisa).

cerebrale, in particolare a livello dei nuclei della base, del talamo, del cervelletto e dei nervi cranici, determinando dapprima alterazioni neurologiche transitorie che se non adeguatamente riconosciute e trattate possono divenire permanenti (kernittero, Fig. 1). Fattori che alterano la permeabilità della barriera favoriscono l'encefalopatia; in particolare, encefalopatia ipossico-ischemica, acidosi, sepsi e prematurità rappresentano i principali fattori di rischio. La presenza di ipoalbuminemia, aumentando la quota di bilirubina non coniugata libera, facilita il passaggio nel sistema nervoso centrale. L'interessamento neurologico è caratterizzato nei primi giorni da una prima fase di iporeattività del neonato, che si presenta letargico, ipototonico e con difficoltà alimentari; segue una fase di ipereccitabilità, con pianto ad alta tonalità, ipertermia e ipertono, con interessamento della muscolatura del collo (*retrocollis*) e del tronco (opistotono). Successivamente compaiono ipotonia, iporeattività fino al coma e in percentuale variabile convulsioni, cui seguono, a distanza, i segni di paralisi cerebrale infantile.

Esistono due terapie in grado di contrastare l'iperbilirubinemia: la fototerapia e l'exsanguinotrasfusione. La prima si avvale di lampade con luce con una lunghezza d'onda in grado di ottenere, mediante l'irraggiamento della cute del neonato, l'isomerizzazione della bilirubina non coniugata in composti idrosolubili eliminabili con urine e feci senza processo di coniugazione. Il neonato viene esposto alla luce privo di indumenti per massimizzare la superficie esposta e, in caso di esposizione diretta del volto, viene eseguito bendaggio oculare per evitare possibili danni retinici. È una terapia sicura che vede come unica controindicazione la porfiria congenita eritropoietica. In caso di elevato rischio di danno neurologico permanente o sintomatologia compatibile con encefalopatia acuta di grado moderato-severo vi è indicazione all'exsanguinotrasfusione a doppio volume, terapia che si avvale di cicli di sottrazione di quote ematiche neonatali e sostituzione delle stesse con emazie fresche ricostituite con siero, emocompatibili e non cross-reattive con il siero materno. Si tratta di una procedura invasiva a rischio di complicanze, le principali delle quali sono la sepsi, la trombosi portale, la trombocitopenia, gli squilibri elettrolitici.

Nelle forme di ittero emolitico su base immunologica scarsamente responsivo alla fototerapia o con valori di bilirubinemia ai limiti della soglia per exsanguinotrasfusione, trova impiego l'utilizzo di immunoglobuline endovenose al fine di contrastare il processo emolitico, sebbene l'efficacia dell'infusione nella prevenzione dell'exsanguinotrasfusione sia dibattuta.

TAKE HOME MESSAGES

L'ittero è un'evenienza comune da non sottovalutare, perché potenzialmente spia di processi patologici e di eventuali danni neurologici permanenti

L'ittero deve essere attivamente ricercato nel neonato, ed è suggerita una valutazione della bilirubinemia prima della dimissione anche nel neonato asintomatico

L'ittero non patologico è sempre un ittero a bilirubina non coniugata. L'ittero patologico può essere a bilirubina non coniugata o coniugata

Il valore della bilirubinemia deve essere interpretato sulla base di nomogrammi indicanti l'età gestazionale, l'epoca di vita e l'eventuale presenza di fattori di rischio del neonato

La valutazione dell'obiettività neurologica del neonato itterico è di fondamentale importanza per la possibile neurotossicità dell'iperbilirubinemia

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004;114:297-316.*
- Carceller-Blanchard A, Cousineau J, Delvin EE. Point of care testing: transcutaneous bilirubinometry in neonates. Clin Biochem 2009;42:143-149.*
- Christensen RD, Yaish HM. Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia. Clin Perinatol 2015;42:515-527.*
- Fanaroff AA, Fanaroff JM. Klaus-Fanaroff's Cure del neonato ad alto rischio. 7 ed. Bologna: Delfino Editore 2020.*
- Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis. NeoReviews 2013;14:10.1542/neo.14-2-e63.*
- Grohmann K, Roser M, Rolinski B, et al. Bilirubin measurement for neonates: comparison of 9 frequently used methods. Pediatrics 2006;117:1174-1183.*
- Karimzadeh P, Fallahi M, Kazemian M, et al. Bilirubin Induced Encephalopathy. Iran J Child Neurol 2020;14:7-19.*
- Laurer B, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. Pediatr Rev 2011;32:341-349.*
- National Institute for Health and Care Excellence. Neonatal jaundice: clinical guideline 98. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821>. [Online] Maggio 2010.*
- Norman M, Aberg K, Holmsten K, et al. Predicting nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 2015;136:1087-1094.*
- Olusanya BO, Hansen TWR. Neonatal hyperbilirubinaemia: a global perspective. Lancet Child Adolesc Health 2018;2:610-620.*
- Pan DH, Rivas T. Jaundice: newborn to age 2 months. Pediatr Rev 2017;38:499-510.*
- Task force per l'iperbilirubinemia neonatale - SIN. Raccomandazioni per il trattamento dell'iperbilirubinemia neonatale. Milano: Biomedica s.r.l 2013.*
- Zwiers C, Scheffer-Rath MEA, Lopriore E, et al. Immunoglobulin for alloimmune hemolytic disease in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2018:CD003313.*



Le colestasi neonatali e l'atresia delle vie biliari

DEFINIZIONE

Si definisce colestasi un difetto nella formazione della bile (epatocellulare) oppure una ostruzione al suo efflusso attraverso l'albero biliare intra- e/o extraepatico (biliare, ostruttiva, intra- o extraepatico). Questa condizione comporta la mancata escrezione nel lume intestinale delle sostanze normalmente eliminate

Elisa Bartolini¹, Chiara Grimaldi²

¹ Dirigente medico pediatra, UO Pediatria Medica-Epatologia, AOU Meyer, Firenze; ² Dirigente medico chirurgo, UO Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze
elisa.bartolini@meyer.it • chiara.grimaldi@meyer.it

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usato/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

attraverso la bile con conseguente accumulo nel fegato e nei tessuti extraepatici ¹.

La colestasi ha un'incidenza di 1:2500 nati vivi.

Le cause di colestasi di più frequente riscontro in epoca neonatale sono:

- atresia delle vie biliari;
- difetti genetici;
- epatite idiopatica neonatale;
- deficit di alfa 1 AT;
- galattosemia;
- tirosinemia di tipo 1;
- sindrome di Alagille;
- cisti del coledoco.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Ittero colestatico è un sintomo precoce delle malattie epatiche a esordio neonatale. Tutte le epatopatie del neonato si manifestano con ittero. Si definisce ittero colestatico quando si riscontrano valori di bilirubina

diretta > 1 mg/dl con totale < 5 mg/dl, oppure se bilirubina diretta è > 20% della frazione totale (con totale > 5 mg/dl). Il neonato appare itterico per bilirubina diretta > 5 mg/dl. Si deve porre particolare attenzione ai neonati con ittero persistente della durata maggiore di 14 giorni, sebbene dal 2,5% al 15% dei neonati di età maggiore alle due settimane può avere ancora ittero da latte materno ². A tale proposito si consiglia di porre molta attenzione all'alvo (ipo-acolia delle feci), all'aspetto delle urine (iper Cromiche) e in caso di persistenza di ittero in età maggiore di 3 settimane va determinata la bilirubinemia totale e frazionata. Altre manifestazioni che si associano a colestasi sono: prurito, deficit di crescita, deficit di vitamine liposolubili, litiasi biliare, rifiuto alimentazione, vomito, steatorrea, epatosplenomegalia.

DIAGNOSI

Di fronte a un neonato itterico con sospetto clinico di epatopatia colestatica (urine scure e feci chiare) è importante accertare al più presto la natura dell'iperbilirubinemia ³. La bilirubina nelle colestasi è aumentata nella sua componente diretta liberamente filtrata a livello renale e pertanto presente e reattiva nelle urine al semplice esame con stick. La presenza di bilirubinuria rappresenterà l'indicazione a proseguire gli accertamenti diagnostici mediante esami ematici e strumentali. Nell'iter diagnostico terapeutico delle colestasi neonatali l'anamnesi assumerà un'importanza fondamentale. Il peso alla nascita è normale nei pazienti con atresia delle vie biliari, basso nelle fetopatie infettive e nella sindrome di Alagille. La consanguineità orienterà verso malattie autosomico recessive. Il riscontro di epatomegalia e acolia delle feci è suggestivo di atresia delle vie biliari. Facies particolare con soffi cardiaci indirizzerà verso la sindrome di Alagille. Ipotonia è suggestiva di citopatie mitocondriali. Le anomalie dei genitali esterni di tipo maschile sono tipicamente associate all'insufficienza funzionale dell'ipofisi anteriore. Esami di laboratorio devono supportare il sospetto di colestasi e la causa che la sottende: ipocolesterolemia è tipico della fibrosi cistica, ipoglicemia delle citopatie mitocondriali e l'assenza del picco elettroforetico delle alfa-globuline del deficit di alfa 1-antitripsina. La presenza di gamma-glutamyl transferasi persistentemente normali in pazienti con colestasi clinica ben evidente è suggestiva di colestasi familiare progressiva tipo 1 o 2.

TRATTAMENTO COLESTASI NEONATALE

- Apporto calorico 180-200 cal/kg/die con prodotti contenenti MCT (1-2 ml/kg/die).
- Vitamina D 250-400 UI/die.
- Vitamina A 2500 UI/die.

- Vitamina E 50-400 UI/die.
- Vitamina K 1-5 mg ev o im.
- Acido ursodesossicolico 10-30 mg/kg/die in 2-3 somministrazioni.
- Rifampicina 5-15 mg/kg/die in due somministrazioni.

ATRESIA DELLE VIE BILIARI

È una colangiopatia infiammatoria, destrutturante, obliterativa che interessa il neonato e colpisce le vie biliari intra ed extraepatiche. Riconosce una diversa incidenza in base all'area geografica considerata ⁴:

- Europa 1:18000 nati vivi;
- USA 1:12000 nati vivi;
- Taiwan 1: 6000 nati vivi.

La malattia è sporadica e sono stati descritti solo rari casi di ricorrenza familiare. Se non trattata chirurgicamente è fatale nei primi 24 mesi di vita. Si differenzia una forma di atresia delle vie biliari (AVB) non sindromica (84% dei casi) e una forma di AVB con almeno una malformazione associata senza lateralità 6%; con lateralità 10%. Non è nota la causa determinante la AVB, si ipotizza una possibile origine su base genetica; tossica, infettiva, autoimmune.

In base alla tipologia di ostruzione biliare si distinguono:

- atresia biliare di tipo 1 (circa il 5% dei casi) in cui il dotto epatico comune è pervio ed è pervia anche la parte iniziale del dotto biliare comune che termina con formazione cistica;
- atresia biliare tipo 2 (circa 2% dei casi) in cui il dotto epatico comune è pervio ma il biliare comune in cui il dotto epatico comune è atresico nella sua porzione terminale;
- atresia biliare tipo 3 (> 90% dei casi) in cui tutte le vie biliari extraepatiche fino alla porta hepatis sono atresiche.

Dal punto di vista clinico ⁵ il neonato con atresia delle vie biliari nasce di peso adeguato per età gestazionale, in buone condizioni generali, non presenta storia familiare di epatopatia. Si assiste poi a una progressiva distruzione e obliterazione dei dotti biliari extraepatici che si manifesta poche settimane dopo la nascita con comparsa di ittero ingravescente, ipo-acolia delle feci, urine ipercromiche, arresto della crescita, irritabilità secondaria al prurito. Gli esami ematici documenteranno aumento della bilirubina diretta con valore elevato di gamma GT, ipertransaminasemia variabile, coagulopatia secondaria al malassorbimento di vitamine liposolubili. All'ecografia dell'addome elemento di sospetto a conferma dell'atresia delle vie biliari è l'assenza della colecisti e il riscontro di *triangular cord*: area fibrosa iperecogena che si estende dalla porta hepatis fino alla biforcazione portale, con valore predittivo positivo del 95%. Tuttavia la diagnosi

Tabella I. Classificazione delle colestasi neonatali.

MALATTIA	PRESENTAZIONE	SET GENETICO	
Multisistemiche			
Sindrome di Alagille*	GGT e colesterolo elevati caratteristiche cliniche tipiche	JAG 1 NOTCH 2	Forme biliari ostruttive (paucità duttale intraepatica)
ARC syndrome	Artrogriposi colestasi nefropatia tubulare	VPS33B, VIPAR	Sindrome colestatica
Fibrosi cistica	FC	CFTR	Disordine metabolico
NISCH	Ipotricosi colestasi ittiosi	caudina 1-TJ 1	Forme biliari ostruttive
Panipopituitarismo	Deficit ormoni ipofisari, paucità duttale	---	Endocrinopatia
Trisomia 21	Pattern clinico tipico	---	Cromosomopatia
Difetti congeniti di glicosilazione (CDG)	Multisistemica	----	Disordine metabolico
Malattie mitocondriali	Multisistemica colestasi accompagnata da grave coagulopatia e malattia neurologica	Anomalie DNA mitocondriale	Disordine metabolico
Infezioni (TORCH e altre)	Ittero colestatico con insufficienza epatica all'esordio	---	Epatite neonatale
Colestasi associata a NPT	1/5 dei neonati sottoposti a NPT > 2 settimane		Tossiche
Ostruttive			
Atresia vie biliari	Ittero, acolia feci, elevate GGT	---	Colangiopatia ostruttiva
Coledocolitiasi	Acolia feci	Talvolta ABCB4 Anomalia proteina MDR3	Colangiopatia ostruttiva
Colangite sclerosante neonatale	GGT alte > 800 UI/L		Colangiopatia ostruttiva
Epatocellulare			
Deficit di alfa 1 AT	GGT elevate Insufficienza epatica	SERPPINA 1 Type ZZ o SZ	Disordine metabolico
Difetti di sintesi acidi biliari	GGT normali Deficit crescita e vitamine liposolubili AAAA		
Difetti di coniugazione acidi biliari	GGT normali Deficit crescita e vitamine liposolubili AAAA	BAAT, BAL	
PFIC 1	GGT normali Sali biliari elevati	ATP8B1 deficit di flippasi espressa anche in altri tessuti (multisistemica)	Sindrome colestatica
PFIC 2	GGT normali Sali biliari elevati	ABCB11 BSEP	Sindrome colestatica
PFIC 3	GGT elevate	ABCB 4 MDR3	Sindrome colestatica
TJD	gGT elevate	TJP type 2	Disordine metabolico
Colestasi neonatali transitorie	GGT elevate	Polimorfismo MDR3 Polimorfismo PFIC 1	Disordine metabolico
Errori congeniti del metabolismo			
Difetto del ciclo dell'urea Deficit di citrina Deficit di OCT	Transaminasi elevate gGT elevate insufficienza epatica con iper ammoniemia e colestasi	Difetto di trasportatore mitocondriale OCT Enzima mitocondriale del ciclo dell'urea	Disordine metabolico
Deficit metabolismo carboidrati galattosemia	Colestasi e insufficienza epatica	GALT	Disordine metabolico

(continua)

Tabella I (segue). Classificazione delle colestasi neonatali.

MALATTIA	PRESENTAZIONE	SET GENETICO	
Deficit metabolismo AA tirosinemia tipo 1	Insufficienza epatica, nefropatia, convulsioni	FAH	Disordine metabolico
Metabolismo lipidi Niemann Pick tipo C <i>Wolamann disease</i> (deficit lipasi acida liposomiale)	Splenomegalia Epatomegalia Insufficienza epatica	NPC1 (sfingomielinasi acida) LIPA lipasi acida lisosomiale)	Disordine metabolico

di certezza di atresia biliare si ottiene solo con la colangiografia intraoperatoria che mostra ostruzione del deflusso di bile dal fegato al duodeno. L'esame istologico non deve essere effettuato troppo presto perché è possibile avere risultati falso negativi. All'istologia si riscontrano: proliferazione dutturale intra-epatica, tappi di bile all'interno delle vie biliari fibrosi portale o perilobulare. Nei pazienti con atresia delle vie biliari è fondamentale una diagnosi precoce. Infatti se la diagnosi avviene entro 60 giorni dalla nascita il trattamento chirurgico di portoenteroanastomosi secondo Kasai ripristina il flusso biliare nel 70% dei casi. Mentre se la diagnosi avviene oltre i 90 giorni di vita, solo nel 25% si ha ripristino del flusso biliare. In Europa la diagnosi avviene solitamente tra 57-68 giorni di vita. Comunque circa 2/3 dei pazienti trattati con Kasai necessitano comunque di trapianto epatico.

RUOLO DEL CHIRURGO NELL'ATRESIA DELLE VIE BILIARI

L'AVB è l'unica forma di ittero colestatico neonatale che può beneficiare di un trattamento chirurgico. Le indicazioni all'esplorazione chirurgica sono principalmente due. La prima fase dell'intervento

consiste nella conferma del sospetto diagnostico di AVB tramite l'opacizzazione diretta delle VB (colangiografia intraoperatoria) e la biopsia del fegato. Se la colangiografia è compatibile con un quadro di AVB si precede con la seconda parte dell'intervento (Porto-enterostomia secondo Kasai). La Porto-enterostomia secondo Kasai è l'intervento chirurgico di correzione dell'atresia delle vie biliari. Consiste nell'asportare il residuo fibroso della colecisti e della via biliare extra epatica scarificando la "porta Hepatis" e connettendo direttamente l'intestino alla placca ilare. Scopo dell'intervento, così come immaginato da Kasai nel 1955⁶, è di permettere il drenaggio della bile direttamente dal fegato all'intestino bypassando l'effetto ostruttivo della VB extra epatica. L'efficacia del drenaggio biliare post Kasai dipende da molteplici fattori, legati alla compromissione della via biliare intraepatica e alla progressione del danno epatico secondario. I risultati dell'intervento di Kasai dipendono quindi non tanto dall'intervento in sé quanto piuttosto dall'età del paziente al momento della chirurgia: più è avanzata, più grave sarà il quadro di fibrosi/cirrosi epatica e peggiori saranno i risultati attesi. Generalmente si ritiene che il

Tabella II. Accertamenti nel neonato con colestasi.

Esami ematici	AST, ALT, GGT, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina PT, PTT, fibrinogeno, INR, albumina, ammonio, colesterolo, acidi colici, glicemia
Indagini infettivologiche (esami sierologici, biologia molecolare e colturali)	HSV 1, HSV 2, parvovirus, HIV, TOXOPLASMA, sifilide, CMV HBSAg, HCV Ab, enterovirus, emocoltura, urinocoltura
Test del sudore	
Esami ormonali	FT4, TSH, cortisolo, ACTH,
Esami metabolici	Dosaggio succinil acteone, acidi organici urinari cromatografia zuccheri urinari, acilcarnitine, aminoacidogramma plasmatico e urinario Dosaggio galattosio su spot di sangue capillare
Esami genetici	Indagine genetica per sindrome di Alagille e colestasi familiari progressive (NGS)
Ecografia addome completo	
Visita oculistica completa	
Valutazione cardiologia	
RX vertebre	
Biopsia epatica	
Colangiografia intraoperatoria	

Tabella III. Cause trattabili di colestasi neonatali.

Malattia	Manifestazioni epatiche	Trattamento
HSV	Insufficienza epatica colestasi	Aciclovir
Galattosemia	Insufficienza epatica colestasi	Dieta con latte delattosato
Tirosinemia tipo 1	Insufficienza epatica colestasi	NPT /dieta
Intolleranza ereditaria al fruttosio	Insufficienza epatica colestasi	Dieta
Ipotiroidismo ipopituitarismo	Colestasi	Terapia sostitutiva
FC	Colestasi litiasi biliare	Estratti pancreatici UDCA
Deficit sintesi acidi biliari	Colestasi deficit vitamine liposolubili	UDCA acido colico
Sepsi infezione batterica	Colestasi	Terapia antibiotica specifica
NPT	Colestasi	Favorire nutrizione enterale Formule specifiche UDCA
AVB	Colestasi acolia feci	Intervento chirurgico
Cisti del coledoco	Colestasi	Intervento chirurgico

cut-off sia 90 giorni di vita: dopo questa età le probabilità di successo dell'intervento scendono drasticamente (circa del 10%). Per i bambini operati prima dei 3 mesi di vita si considera che circa il 50% viva con il fegato nativo a 10 anni dall'intervento di Kasai. L'efficacia di questo si misura in base ai segni clinici di un buon out-flow della bile dal fegato: ricolorazione delle feci e normalizzazione della bilirubina nel sangue. I pazienti in cui la diagnosi di AVB è tardiva e nei quali siano già evidenti segni clinici di scompenso della funzione epatica (ascite, coagulopatia, quadro ecografico di fegato nodulare) hanno una controindicazione a eseguire l'intervento di Kasai vista la quasi certezza del suo fallimento. Per bambini in cui non è stato eseguito o in cui la chirurgia non ha permesso di ristabilire un corretto drenaggio della bile con normalizzazione della bilirubinemia, si assiste a un progressivo peggioramento del danno epatico con evoluzione verso la cirrosi biliare. Questi bambini hanno indicazione al trapianto di fegato. La cirrosi biliare post AVB è la maggiore indicazione a trapianto di fegato nei bambini (circa il 75% dei trapianti viene eseguito per questa indicazione, nella grande maggioranza dei casi entro 2 anni di l'età). Attualmente il trapianto di fegato è il gold-standard di trattamento dell'insufficienza epatica terminale. Grazie al miglioramento costante della gestione medica del paziente nel pre e post- trapianto e all'utilizzo di diversi approcci chirurgici tra cui la donazione di fegato da vivente, i risultati a breve e lungo termine del trapianto nei bambini, in particolare quelli

con cirrosi da AVB, sono estremamente incoraggianti, con sopravvivenza del graft e del paziente > 95% a 10 anni ⁷.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:154-168.
- ² Feldman AG, Sokol RJ. Recent Developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2020;29:150945.
- ³ Feldman A, Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver disease in children*. New York: Cambridge University Press 2014, pp. 101-110.
- ⁴ Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a national institutes of health workshop. *Hepatology* 2007;46:566-581.
- ⁵ Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL. Newborn bilirubin screening for biliary atresia. *N Engl J Med* 2016;375:605-606.
- ⁶ Ramachandran P, Safwan M, Srinivas S et al. The extended kasai portoenterostomy for biliary atresia: a preliminary report. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2016;21:66-71.
- ⁷ Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2017;33:1289-1295.
- ⁸ Nio M, Wada M, Sasaki H, et al. Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 2015;45:813-818.



Le neoplasie epatiche

I tumori del fegato in età pediatrica possono essere maligni o benigni e costituiscono l'1-2% di tutti i tumori pediatrici. Si possono manifestare in qualsiasi fascia d'età, dai neonati agli adolescenti ¹.

Chiara Grimaldi¹, Marco Di Maurizio²

¹ Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze;

² UOC Radiodiagnostica, AOU Meyer, Firenze

chiara.grimaldi@meyer.it • marco.dimaurizio@meyer.it

Conflitto di interessi

Marco di Maurizio dichiara nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tra i più comuni tumori epatici maligni si trovano:

- epatoblastoma (HB): rappresenta circa l'80% dei tumori maligni del fegato ed è tipico della piccola infanzia (< 2 anni). Il dosaggio dei livelli di alfafetoproteina rappresenta un marker estremamente sensibile per il suo riconoscimento. Il trattamento associa chemioterapia e asportazione chirurgica del tumore. Un costante miglioramento della gestione del paziente e la possibilità di trattare con il trapianto di fegato anche i bambini con malattia molto estesa hanno permesso negli anni di migliorare le curve di sopravvivenza. Oggi, le forme a prognosi favorevole hanno una sopravvivenza superiore al 90%;
- carcinoma epatocellulare (HCC): tipicamente dei bambini più grandi, è molto più raro dell'HB ma ha

una prognosi decisamente più infausta a causa di una minore sensibilità alla chemioterapia. L'estensione delle indicazioni al trapianto anche per questi bambini permette di migliorarne la sopravvivenza;

- sarcomi epatici: molto rari.

Le neoplasie benigne invece includono:

- emangioma epatico: è il tumore epatico benigno più comune nei lattanti; i sintomi possono variare da distensione addominale, vomito e ittero, ad anemia, trombocitopenia e scompenso cardiaco congestizio. Il trattamento include terapie mediche mirate, escissione chirurgica della massa o embolizzazione in funzione del quadro clinico;
- amartoma mesenchimale: si tratta del secondo tumore epatico benigno più comune, tipicamente si manifesta nei primi due anni di vita. Tende ad aumentare nei primi mesi di vita, per poi stabilizzarsi oppure regredire spontaneamente nei mesi successivi. Il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica della lesione;
- iperplasia nodulare focale: si tratta di una lesione circoscritta, tipica che ragazze adolescenti. Di solito la lesione viene seguita con follow-up (eco e RMN), mentre le indicazioni chirurgiche sono limitate a casi specifici (dimensioni, sede ed eventuali sintomi associati alla lesione);
- adenoma epatico: raro, tipico di adolescenti femmine spesso in associazione con l'assunzione della pillola anticoncezionale.

IMAGING DELLE LESIONI EPATICHE BENIGNE E MALIGNI DEL FEGATO NEL BAMBINO

La valutazione di pazienti pediatrici con neoplasie epatiche note o sospette richiede l'esecuzione di un esame di imaging che consenta una stadiazione accurata e la pianificazione chirurgica, valutando la lesione o le lesioni epatiche primarie, le lesioni satellite e il restante parenchima.

I tumori del fegato, e quindi l'imaging relativo alla loro gestione, sono molto diversi nei bambini rispetto agli adulti. La maggior parte dei tumori epatici pediatrici, infatti, presentano grandi dimensioni al momento della diagnosi e, a differenza degli adulti, la stragrande maggioranza dei pazienti non ha malattie epatiche o cirrosi sottostanti. Inoltre, poiché il contrasto e la caratterizzazione dei tessuti sono più importanti della risoluzione spaziale per l'imaging di queste lesioni, la risonanza magnetica ha un ruolo di assoluta centralità nell'iter diagnostico ^{2,3}.

La neoplasia più comune che coinvolge il fegato nei bambini, come negli adulti, è la malattia metastatica in particolare da neuroblastoma, tumore di Wilms o linfoma.

Nell'imaging dei bambini, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e la necessità di sedazione per l'esecuzione dell'esame sono i due principali elementi da soppesare nella scelta dell'iter radiologico.

In base alla natura della lesione, l'approccio diagnostico dovrebbe essere modulato in base alla diagnosi differenziale per ogni bambino, all'età, ai parametri fisici e ai dati clinici.

L'ecografia è la prima metodica di screening in un bambino con sospetta massa epatica, priva di radiazioni ionizzanti e per cui non è necessaria la sedazione. Disponibile sul territorio, molto accurata e ben tollerata di solito anche dai bambini più piccoli, è la prima linea radiologica nella valutazione iniziale di una lesione epatica ⁴.

L'integrazione con color doppler fornisce inoltre informazioni fondamentali circa la sua vascolarizzazione interna e sui rapporti con le strutture epatiche, potendo peraltro orientare per natura vascolare stessa del tumore, come nell'emangioma infantile (IHE) o nell'iperplasia nodulare focale (FNH). Fondamentale inoltre l'apporto dell'ecografia nel follow-up dei pazienti, operati e non, al fine di identificare precocemente modificazioni del quadro basale ⁵.

L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) sta assumendo un ruolo progressivamente sempre più rilevante anche in ambito pediatrico per la valutazione delle lesioni focali epatiche, sebbene sia meno diffusa come metodica di imaging a livello nazionale e debba essere eseguita da operatori esperti. In un recente studio pubblicato su 130 bambini è emerso come la CEUS mostri elevati valori di specificità e sensibilità nella differenziazione tra lesioni benigne e maligne, in particolare nella diagnosi differenziale tra epatoblastoma ed emangioma ⁶.

La tomografia computerizzata (TC) ha giovato negli ultimi anni di una progressiva e profonda implementazione degli scanner multidetettore che ne ha fortemente ridotto i tempi di acquisizione e, di conseguenza, ha sensibilmente limitato il ricorso alla sedazione per l'esecuzione dell'esame. Sebbene la principale "resistenza" al suo utilizzo è rappresentata ancora oggi dall'uso di radiazioni ionizzanti, in realtà i tomografi disponibili utilizzano da tempo sistemi di regolazione automatica del milliamperaggio integrati con il software dello scanner che permettono di modulare e ridurre efficacemente le dosi utilizzate ⁷. Un radiologo pediatrico inoltre acquisisce

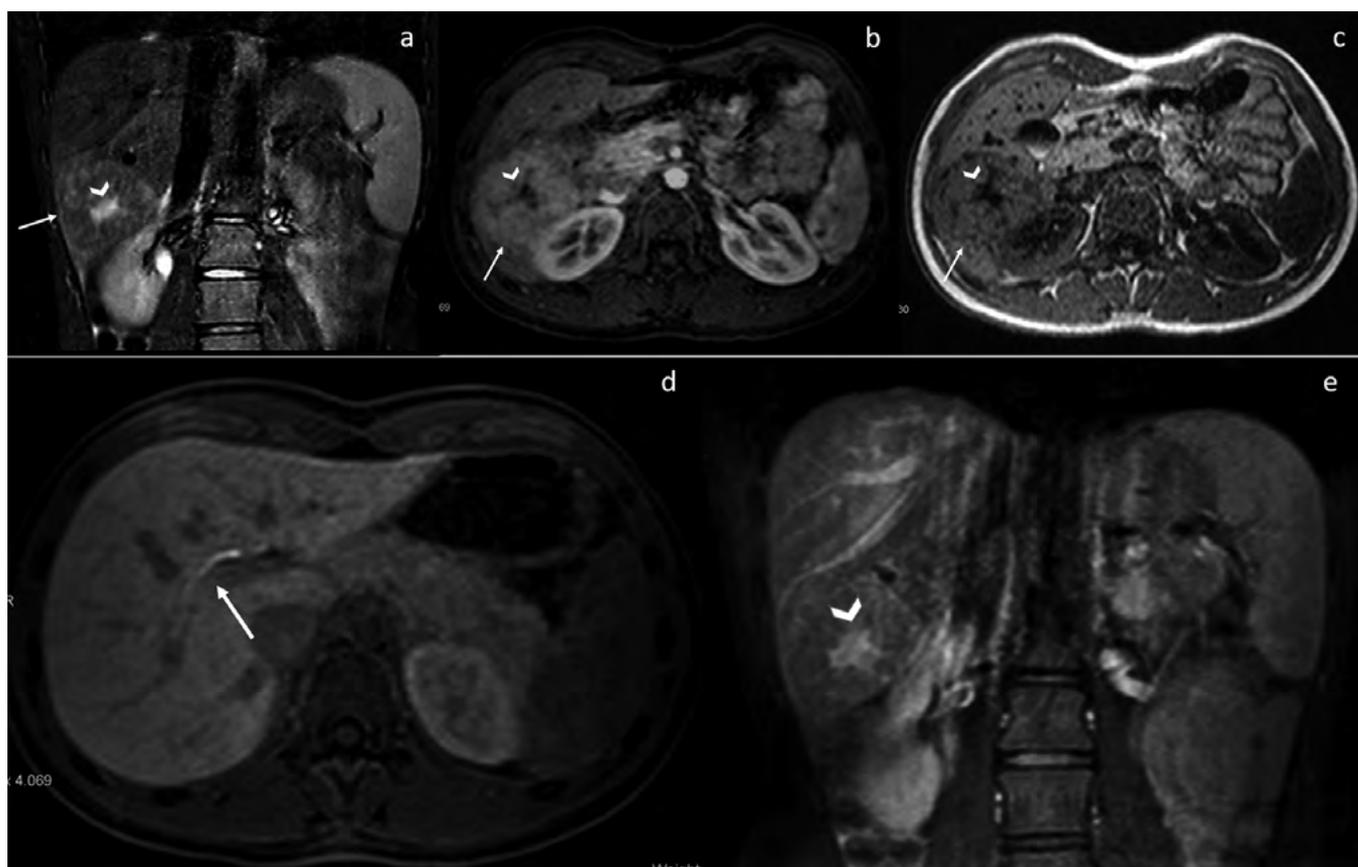


Figura 1. Ragazza di 14 anni con riscontro di massa epatica a precedente esame ecografico eseguito per dolore addominale. All'esame RM si riconosce formazione a margini lobulati ma netti a livello del VI segmento (freccia bianca in immagini a-b-c) con ampia "scar" centrale (punta di freccia in tutte le immagini). (b) Nella fase venosa dell'acquisizione dinamica post-contrastografica la porzione esterna della formazione mostra evidente e omogeneo potenziamento, con ipersegnale rispetto al parenchima perilesionale; la "scar" centrale invece rimane ipointensa (punta di freccia) come nelle immagini T1 in fase pre-mdc (c). A circa 23 minuti dalla somministrazione di mdc ev, in fase escretiva biliare del mdc epatospecifico (immagine d, freccia bianca che indica opacizzazione del dotto epatico pre-sbocco nella via biliare principale) si documenta potenziamento della "scar" centrale (immagine e, punta di freccia), definendo pertanto la formazione come forma tipica di iperplasia nodulare focale (FNH).

differentemente l'esame TC rispetto a un paziente adulto, eliminando le fasi non necessarie (scansione prima della somministrazione del mezzo di contrasto, quella cosiddetta "in bianco" o basale), utilizzando la scansione multifase con mezzo di contrasto solo in casi selezionati (al contrario dell'adulto dove è usata di routine) e ricorrendo a tecniche dedicate come lo split-bolus⁸.

Lo studio TC del tumore epatico primario, soprattutto nelle forme maligne, presenta alcuni vantaggi rispetto alla risonanza magnetica, tra cui una migliore risoluzione spaziale (che consente una migliore delineazione di piccole strutture come i vasi epatici), la valutazione dei polmoni durante lo stesso esame (in caso di malattia metastatica) e una maggiore rapidità di esecuzione con minor ricorso a sedazione o anestesia.

Non c'è dubbio che l'imaging multifase con mezzo di contrasto è molto importante se non fondamentale nella caratterizzazione delle lesioni focali epatiche e, quando il suo utilizzo è imprescindibile per formulare un'ipotesi diagnostica accurata, la risonanza magnetica (RM) deve rappresentare la metodica di scelta.

L'imaging RM non espone il bambino a radiazioni ionizzanti, ma la sedazione è spesso necessaria per i pazienti di età inferiore ai 6-7 anni che non riescono a mantenere l'immobilità o a collaborare con le fasi del respiro. È necessario l'utilizzo di scanner a 1,5 o 3T, con protocollo di acquisizione standardizzato e devono essere eseguite per prime le sequenze più preziose dal punto di vista diagnostico nei pazienti non sedati⁴.

In estrema sintesi, oltre alla multiparametricità e multiplanarietà che rappresentano le sue caratteristiche

intrinseche principali, almeno tre sono a mio avviso i punti di forza della RM:

- l'utilizzo di mezzi di contrasto epatobiliari (con i limiti relativi all'utilizzo nei pazienti pediatrici e che autorizzano il Gd-BOPTA sotto i 18 anni), che garantiscono organospecificità in quanto captati dagli epatociti normalmente funzionanti e quindi escreti nel sistema biliare (in intervallo variabile da 20 minuti fino a 1 ora dopo la somministrazione ev); rappresentano un aiuto fattivo nel distinguere tra lesioni maligne e benigne sulla base della presenza di epatociti normalmente funzionanti, in particolare nella discriminazione dell'HCC da lesioni benigne come il nodulo rigenerativo/displastico o l'iperplasia nodulare focale (FNH) e per l'individuazione di metastasi epatiche⁹;
- le sequenze in diffusione (DWI) e relative mappe ADC (*apparent diffusion coefficient*): la restrizione qualitativa della diffusione nelle lesioni epatiche pediatriche è un buon predittore di malignità e può aiutare a differenziare tra lesioni benigne e maligne, in combinazione con sequenze RM convenzionali. Nonostante infatti l'overlap di valori in molte tipologie di lesione, i valori di ADC nelle lesioni maligne risultano significativamente più bassi rispetto a quelle benigne¹⁰;
- le prospettive attuali e future di crescita della metodica, sia riguardo allo sviluppo tecnologico hardware (bobine e scanner) e software (interfaccia e sequenze diagnostiche) sia per lo sviluppo di studi quantitativi nell'ambito della radiomica. Studi recenti hanno infatti definito il suo potenziale nella diagnosi, nella valutazione del trattamento e nella previsione della prognosi di diverse malattie del fegato. Il prossimo sviluppo degli algoritmi di intelligenza artificiale con una migliore accuratezza e

interpretabilità, faciliteranno una traduzione più ampia e un'adozione clinica di questa tecnica nella routine diagnostica¹¹.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Meyers RL. *Tumors of the liver in children. Sem Ped Surg* 2007;16:195-203.
- ² Chung EM, Lattin GE Jr, Cube R, et al. *From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation. Part 2. Malignant tumors. Radiographics* 2011;31:483-507.
- ³ Chung EM, Cube R, Lewis RB, et al. *From the archives of the AFIP: Pediatric liver masses: radiologic-pathologic correlation part 1. Benign tumors. Radiographics* 2010;30:801-826.
- ⁴ Schooler GR, Squires JH, Alazraki A, et al. *Pediatric hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, and other hepatic neoplasms: consensus imaging recommendations from American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) Working Group. Radiology* 2020;296:493-497.
- ⁵ Sergi CM, editor. *Liver Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications* 2021 Apr 6.
- ⁶ Wang G, Xie X, Chen H, et al. *Development of a pediatric liver CEUS criterion to classify benign and malignant liver lesions in pediatric patients: a pilot study. Eur Radiol* 2021;31:6747-6757.
- ⁷ Chengzhan Z, Bingzi D, Qian D. *Imaging evaluation of liver tumors in pediatric patients in liver research and clinical management. Intechopen* 2018. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73855>
- ⁸ Scialpi M, Schiavone R. *Diagnostic efficacy of single-pass split-bolus multidetector computed tomography in pediatric oncology: a valid alternative to a standard monophasic protocol. Pediatr Radiol* 2019;49:151-152.
- ⁹ Jeong WK, Kim YK, Song KD, et al. *The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. Clin Mol Hepatol* 2013;19:360-366.
- ¹⁰ Caro-Domínguez P, Gupta AA, Chaohan GB. *Can diffusion-weighted imaging distinguish between benign and malignant pediatric liver tumors? Pediatr Radiol* 2018;48:85-93.
- ¹¹ Wei J, Jiang H, Gu D, et al. *Radiomics in liver diseases: current progress and future opportunities. Liver Int* 2020;40:2050-2063.



L'ecografia addominale point-of-care

L'ecografia *point-of-care* (POCUS) è uno strumento diagnostico non invasivo eseguibile a integrazione della valutazione clinica nei diversi setting assistenziali, veloce, ripetibile, preciso e di grande utilità nel processo decisionale, soprattutto in quelle situazioni che rivestono carattere di urgenza. Per evitare radiazioni ionizzanti, a supporto del concetto

Rino Agostiniani

Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale San Jacopo, Pistoia; Area Pediatria e Neonatologia, ASL Toscana Centro, Firenze
rinoagostiniani@gmail.com

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ALARA (*as low as reasonably achievable*), l'ecografia già abitualmente è la tecnica preferita nell'imaging pediatrico. L'innocuità, la facilità di esecuzione, il costo relativamente modesto e l'elevata sensibilità diagnostica rappresentano le principali peculiarità della metodica. Ciò che i moderni apparecchi ecografici consentono di visualizzare nei bambini è completamente diverso rispetto ai pazienti adulti, soprattutto se obesi; alcuni aspetti tecnici, come i minori spessori da attraversare e il ridotto contenuto in grasso dei tessuti, giustificano queste differenze e rendono i bambini soggetti ottimali per la diagnostica ecografica. L'ecografia rappresenta uno strumento ideale di integrazione della visita medica, aumentandone l'accuratezza e fornendo risposte in tempo reale a molte delle questioni cliniche aperte, senza interrompere la comunicazione diretta col bambino e la sua famiglia. L'esame può essere eseguito dal paziente a letto, sia nel reparto di degenza che in ambulatorio, ma anche in

situazioni di emergenza, nel DEU o in sala operatoria, in maniera tempestiva e con la possibilità di controlli seriati per apprezzare l'evoluzione della patologia e la risposta all'eventuale trattamento.

In questo articolo esamineremo le applicazioni degli ultrasuoni come strumento diagnostico di comuni patologie addominali pediatriche, discutendo le relative diagnosi differenziali e come essi possano fornire, in modo rapido e affidabile, informazioni con implicazioni terapeutiche decisive.

Descriveremo l'utilità diagnostica dell'ecografia in tre situazioni dove la tempestività della diagnosi risulta determinante nelle scelte terapeutiche e nella prognosi: la stenosi ipertrofica del piloro, l'invaginazione intestinale e l'appendicite acuta.

STENOSI IPERTROFICA DEL PILORO

La stenosi ipertrofica del piloro è la causa più comune di vomito nei neonati che richiedono un intervento chirurgico. Sebbene l'eziologia non sia chiaramente definita, la malattia è causata da un ispessimento e allungamento della tonaca muscolare del piloro che determina un restringimento patologico del canale pilorico, con conseguente ostruzione.

L'incidenza è di 3 casi ogni 1000 nati vivi, con un rapporto maschi/femmine di 4 a 1.

Il periodo di insorgenza si colloca tra le 2 e le 8 settimane di vita, con maggior prevalenza tra 3 e 5 settimane.

Dopo aver ricordato che l'esame è più difficile a stomaco vuoto, elenchiamo le caratteristiche ecografiche da ricercare (Fig. 1):



Figura 1. Stenosi ipertrofica del piloro. Scansione longitudinale.

- tonaca muscolare ispessita (ipoecogena);
- raccolta centrale di echi (lume, mucosa, sottomucosa);
- muscolo pilorico protrudente nell'antro gastrico, incurvato e allungato ("a cervice uterina");
- modificazioni funzionali (canale pilorico permanentemente chiuso, retroperistalsi gastrica, possibile RGE).

I valori soglia condivisi dalla letteratura sono:

- spessore tonaca muscolare: ≥ 3 mm (parametro più importante, con accuratezza 100%);
- diametro globale del piloro: 12 mm (accuratezza 92%);
- lunghezza del canale pilorico: ≥ 15 mm (accuratezza 94%).

INVAGINAZIONE INTESTINALE

L'invaginazione è la principale causa di ostruzione intestinale nella popolazione pediatrica.

Si verifica principalmente nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 2 anni (80% dei casi) e anche in questo caso il rapporto maschi/femmine è 4 a 1. Tipicamente la sede è ileo-ceco-colica (90%). L'incidenza è da 1 a 4 ogni 1000 nati vivi e nella maggior parte dei casi l'invaginazione è idiopatica; solo una piccola percentuale trova origine da una situazione patologica sottostante (polipi, duplicazioni, tumori, diverticolo di Meckel, porpora di Schönlein-Henoch).

Il clisma (con bario o con aria) è il trattamento iniziale di scelta, e risulta risolutivo in una larga percentuale di casi se la diagnosi è stata tempestiva (90%), mentre solo una piccola parte delle situazioni richiede un trattamento chirurgico.

Se la diagnosi non viene formulata in modo tempestivo possono verificarsi importanti complicanze; prima di tutto una minore probabilità di successo nella riduzione con il clisma, ma anche necrosi intestinale con perforazione, peritonite, sepsi.

Caratteristiche ecografiche

Abitualmente l'invaginazione si trova sul lato destro dell'addome, dove ecograficamente risulta apprezzabile una "massa" di 3-5 cm di diametro.

La variabilità dell'aspetto ecografico dipende dall'entità dell'edema della parete del segmento invaginato. Possono infatti essere distinte due pareti dell'invaginato: una più interna e una che, dopo essersi ribaltata su se stessa, decorre parallelamente all'esterno della precedente.

L'edema parietale del segmento invaginato è determinato dall'ostruzione venosa, con conseguente essudazione di liquido. L'edema è maggiore all'apice dell'invaginato e interessa sia la parete esterna che quella interna.

Nell'immagine ecografica non compare la parete

dell'invaginante, poiché la persistenza di una normale irrorazione evita l'edema della parete.

Nella scansione longitudinale si riconosce il caratteristico segno dello "pseudorene" (Fig. 2), mentre sul piano trasversale si può osservare un segno a "cerchi concentrici" o a "bersaglio", in funzione del livello della sezione ecografica (Fig. 3).

L'ecografia è il metodo diagnostico d'elezione, con alto valore predittivo negativo (99,7%) e una sensibilità e specificità rispettivamente del 97,9% e del 97,8%.

APPENDICITE ACUTA

L'appendicite acuta è una delle indicazioni chirurgiche più comuni nella popolazione pediatrica. Frequentemente un'appendicolita, feci compatte o iperplasia del follicolo linfoide ostruiscono il lume dell'appendice causando una sequela di eventi progressivamente più gravi (ostruzione, distensione, ischemia, infezione, necrosi, perforazione). Il picco di incidenza si verifica nella seconda decade di vita con età mediana della diagnosi tra 10 e 11 anni, mentre il rischio di perforazione è maggiore nei più piccoli (75% sotto i 4 anni).

La malattia è più comune nei maschi e la prevalenza aumenta nei mesi estivi.

La diagnosi di appendicite acuta è clinicamente difficile, poiché i sintomi di presentazione spesso sono aspecifici o atipici. Con una formazione adeguata, è possibile diagnosticare accuratamente l'appendicite nella popolazione pediatrica utilizzando l'ecografia *point-of-care*.

Sebbene la tomografia computerizzata (TC) sia considerata il gold standard per la diagnosi (in particolare negli USA), l'ecografia è la modalità di imaging iniziale preferita nella popolazione pediatrica per la ridotta esposizione alle radiazioni ionizzanti.

Caratteristiche ecografiche

Per migliorare la visualizzazione dell'appendice si raccomanda di applicare una compressione graduale e continua dell'addome per spostare il gas intestinale e ridurre la distanza tra la sonda e l'appendice (tecnica della compressione graduata, Puylaert, 1986).

L'appendice normale appare come una struttura tubolare non peristaltica, comprimibile e a fondo cieco. La percentuale di visualizzazione dell'appendice normale in bambini e adolescenti è compresa tra 10 e 67%.

Se il dolore del paziente è ben localizzato, conviene iniziare l'esame dal punto di massima dolorabilità.

In corso di appendicite acuta la lunghezza aumenta (fino a 5-6 cm) e il diametro trasverso appare > 6 mm; la struttura risulta non comprimibile, con assenza di peristalsi (Figg. 4, 5).

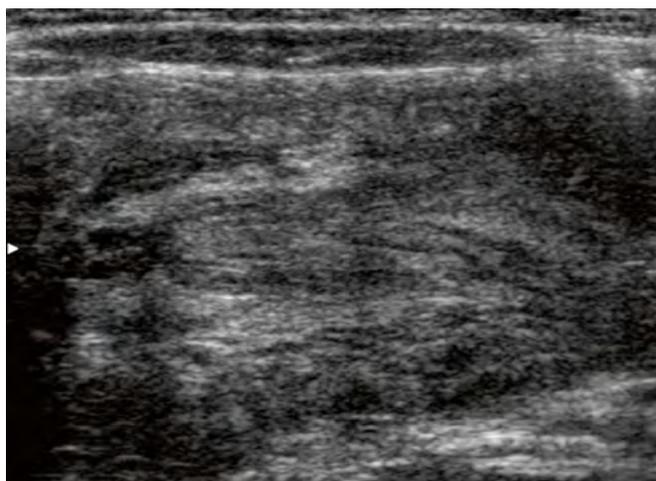


Figura 2. Invaginazione intestinale. Scansione longitudinale.



Figura 3. Invaginazione intestinale. Scansione trasversale.

La stratificazione parietale permane ben evidente nelle forme catarrali, meno nelle forme flemmonose.

La presenza di appendicoliti è stimata nel 15-20% dei casi.

L'aumentata vascolarizzazione della parete dell'appendice, visualizzata dal color-doppler, è indicativa di infiammazione, ma ha una bassa sensibilità.

Come espressione di una evoluzione del quadro clinico è possibile apprezzare una raccolta liquida periappendicolare o pelvica, un ispessimento del fondo cecale (tifliti) e il coinvolgimento flogistico del grasso mesenterico periappendicolare, che appare ispessito e iperecogeno.

Frequente l'interessamento dei linfonodi mesenterici. Riconoscere la perforazione dell'appendice può essere difficile: i marker associati alla perforazione includono la perdita della stratificazione parietale, la presenza di liquido periappendicolare e la formazione di ascessi.

L'appendice può diventare comprimibile dopo la perforazione.

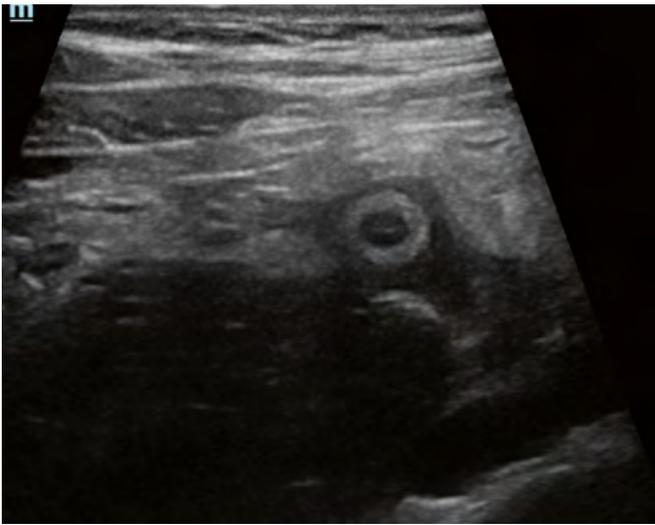


Figura 4. Appendicite acuta. Scansione trasversale.



Figura 5. Appendicite acuta. Scansione longitudinale.

I falsi negativi all'esame ecografico possono essere dovuti all'impossibilità a comprimere adeguatamente la parete, obesità, posizione anomala dell'appendice e/o del ceco ma soprattutto alla scarsa esperienza dell'operatore. Importante ribadire che un'ecografia "negativa" non esclude l'appendicite acuta se l'appendice normale non è stata identificata.

CONCLUSIONI

Un aspetto importante nel percorso di continuo miglioramento degli strumenti diagnostici in medicina è la consapevolezza delle sempre più ampie potenzialità legate all'impiego degli ultrasuoni.

Negli ultimi anni l'uso dell'ecografia da parte di non radiologi nelle problematiche addominali urgenti si è molto amplificato, con presenza di solide evidenze in letteratura che dimostrano come la POCUS sia uno strumento prezioso per la diagnosi tempestiva di patologie gastrointestinali, anche nelle mani dei clinici. I clinici vedono quindi nell'ultrasonografia un utile strumento al servizio delle proprie capacità diagnostiche ("ecografia clinica"), la cui affidabilità, però, dipende fortemente dalla competenza dell'operatore, che deve essere consapevole dei limiti e delle insidie che l'esame presenta.

I principali inconvenienti dell'ecografia addominale sono ben noti: oltre ai limiti legati alla fisica degli ultrasuoni, in particolare quando la presenza di aria a livello addominale è rilevante, va ricordato soprattutto la stretta dipendenza del risultato dalle capacità dell'operatore. La mancata disponibilità di operatori dedicati 24 h su 24 h per 7 giorni la settimana è responsabile di ampie oscillazioni nell'impiego e nella accuratezza diagnostica della POCUS.

Certo è che, se il principale svantaggio nell'usare l'ecografia addominale è l'essere considerata "altamente dipendente dall'operatore", questo dovrebbe rappresentare un motivo per implementare percorsi formativi che mettano i pediatri nella condizione di imparare e perfezionare la tecnica, piuttosto che evitarla. La strutturazione di un percorso formativo sulla POCUS, ben definito nel corso degli anni della scuola di specializzazione in pediatria, potrebbe rappresentare la strategia più opportuna.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Doniger SJ, Salmon M, Lewiss RE. Point-of-care ultrasonography for the rapid diagnosis of intussusception: a case series. *Pediatr Emerg Care* 2016;32:340-342.
- Doniger SJ, Kornblith A. Point-of-care ultrasound integrated into a staged diagnostic algorithm for pediatric appendicitis. *Pediatr Emerg Care* 2018;34:109-115.
- Gale HI, Gee MS, Westra SJ, et al. Abdominal ultrasonography of the pediatric gastrointestinal tract. *World J Radiol* 2016;8:656-667.
- Puylaert JB. Acute appendicitis: US evaluation using graded compression. *Radiology* 1986;158:355-360.
- Sivitz AB, Tejani C, Cohen SG. Evaluation of hypertrophic pyloric stenosis by pediatric emergency physician sonography. *Acad Emerg Med* 2013;20:646-651.
- Sivitz AB, Cohen SG, Tejani C. Evaluation of acute appendicitis by pediatric emergency physician sonography. *Ann Emerg Med* 2014;64:358-364.
- The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric CT intelligent dose reduction. Multidisciplinary conference organized by the Society of Pediatric Radiology. August 18-19, 2001. *Pediatr Radiol* 2002;32:217-213.

*Metabolic
(dysfunction)-
associated
fatty liver disease
(MAFLD),
un nome nuovo per una
vecchia conoscenza*

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2020 il numero di bambini sotto i 5 anni di età obesi era superiore a 39 milioni ¹. L'epidemia di obesità va di pari passo con l'epidemia di malattie metaboliche mediate dall'insulino-resistenza come

diabete tipo 2, dislipidemia, steatosi epatica, ipertensione e aterosclerosi; un tempo patologie dell'età adulta e oggi drammaticamente note anche ai pediatri.

La prevalenza del "fegato grasso" in bambini e adolescenti è più che raddoppiata negli ultimi 20 anni rendendo la steatosi epatica la causa più comune di epatopatia cronica in molti paesi ad alto reddito. È stato stimato che circa il 10% dei bambini americani di età compresa tra 2 e 19 anni e il 38% di quelli obesi abbiano il fegato grasso ². I bambini con fegato grasso possono manifestare l'intero spettro di epatopatia, dalla steatosi alla steatoepatite con o senza fibrosi, alla cirrosi e all'epatopatia terminale. Nella steatoepatite, oltre all'accumulo di grasso, è presente anche infiammazione del parenchima epatico che determina, nel tempo, rischio di evoluzione verso fibrosi e cirrosi. Il fegato grasso, quindi, non è una condizione benigna, potendo evolvere

Giuseppe Indolfi^{1,2}, Massimo Resti¹

¹ Epatologia Pediatrica, AOU Meyer;

² Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze

giuseppe.indolfi@meyer.it • massimo.resti@meyer.it

Conflitto di interessi

Giuseppe Indolfi dichiara nessun conflitto di interessi

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

verso quadri di maggior gravità ³.

Il termine steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD*) è stato storicamente utilizzato per identificare lo spettro delle malattie epatiche associate al fegato grasso. La definizione di *NAFLD* ha avuto sin dall'inizio limitazioni sia per gli adulti che, in modo ancor più evidente, per i bambini, per i quali il consumo di alcol, di solito, non è un problema. La diagnosi di *NAFLD* peraltro è stata storicamente una diagnosi negativa, di esclusione definita dalla presenza di fegato grasso e dall'assenza di altre patologie (Tab. I). Queste problematiche hanno indotto a proporre, recentemente, una nuova definizione del fegato grasso con tre diversi sottotipi ⁴:

- 1) fegato grasso con una causa sistemica identificabile (malattie monogeniche, utilizzo di farmaci, celiachia, intolleranza ereditaria al fruttosio, epatiti virali, malattia di Wilson);
- 2) fegato grasso associato con disfunzione metabolica, *metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease, MAFLD*;
- 3) fegato grasso senza un chiaro identificato difetto sottostante.

MAFLD secondo la nuova definizione è la steatosi epatica associata a disregolazione metabolica. Un nome nuovo, quindi, per una patologia antica ma estremamente attuale.

QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO PER LA MAFLD?

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo di *MAFLD*, come anticipato, è l'obesità condizione patologica correlata allo stile di vita sedentario caratterizzato da molte ore trascorse davanti agli schermi di tablet, cellulare o televisore e dagli apporti alimentari eccessivi rispetto ai fabbisogni energetici. La steatosi è tipica dei bambini che assumono molti grassi e carboidrati semplici e abusano

di bevande gassate e zuccherate (ricche di fruttosio), cibi elaborati e preconfezionati. Le abitudini alimentari e più in generale lo stile di vita, legano indissolubilmente obesità, insulino-resistenza, dislipidemia e *MAFLD* nel complesso quadro clinico della sindrome metabolica.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

La *MAFLD* è spesso asintomatica e la diagnosi è frequentemente successiva al riscontro accidentale di ipertransaminasemia o dei reperti suggestivi all'ecografia dell'addome; fino al 50% dei casi la *MAFLD* può altrimenti manifestarsi con epatomegalia isolata. In considerazione del suo potenziale evolutivo, la steatosi epatica andrebbe ricercata attivamente nei bambini e negli adolescenti con fattori di rischio documentati (indice di massa corporea $\geq 85^\circ$ percentile e circonferenza vita $\geq 95^\circ$ percentile per età e sesso) o con segni clinici suggestivi di insulino-resistenza come l'*acantosis nigricans*.

I criteri recentemente suggeriti per la diagnosi di *MAFLD* in età pediatrica sono la presenza di steatosi epatica evidenziata istologicamente su campione biotico, attraverso metodiche di imaging radiologico o, per il momento, nella popolazione adulta, attraverso l'utilizzo di biomarcatori ematici in associazione ad almeno uno dei seguenti tre elementi:

- eccesso di grasso;
- presenza di prediabete o diabete tipo 2;
- evidenza di disregolazione metabolica (Fig. 1) ⁴.

Metodiche di imaging

Per la diagnosi di steatosi la tecnica di imaging consigliata è l'ecografia del fegato. All'esame ecografico il fegato steatosico apparirà iperecogeno e a volte ingrossato. I limiti dell'ecografia risiedono nella bassa sensibilità quando il contenuto epatico di grasso è inferiore al 30%.

Tabella I. Esami di laboratorio da richiedere nei bambini con steatosi epatica.

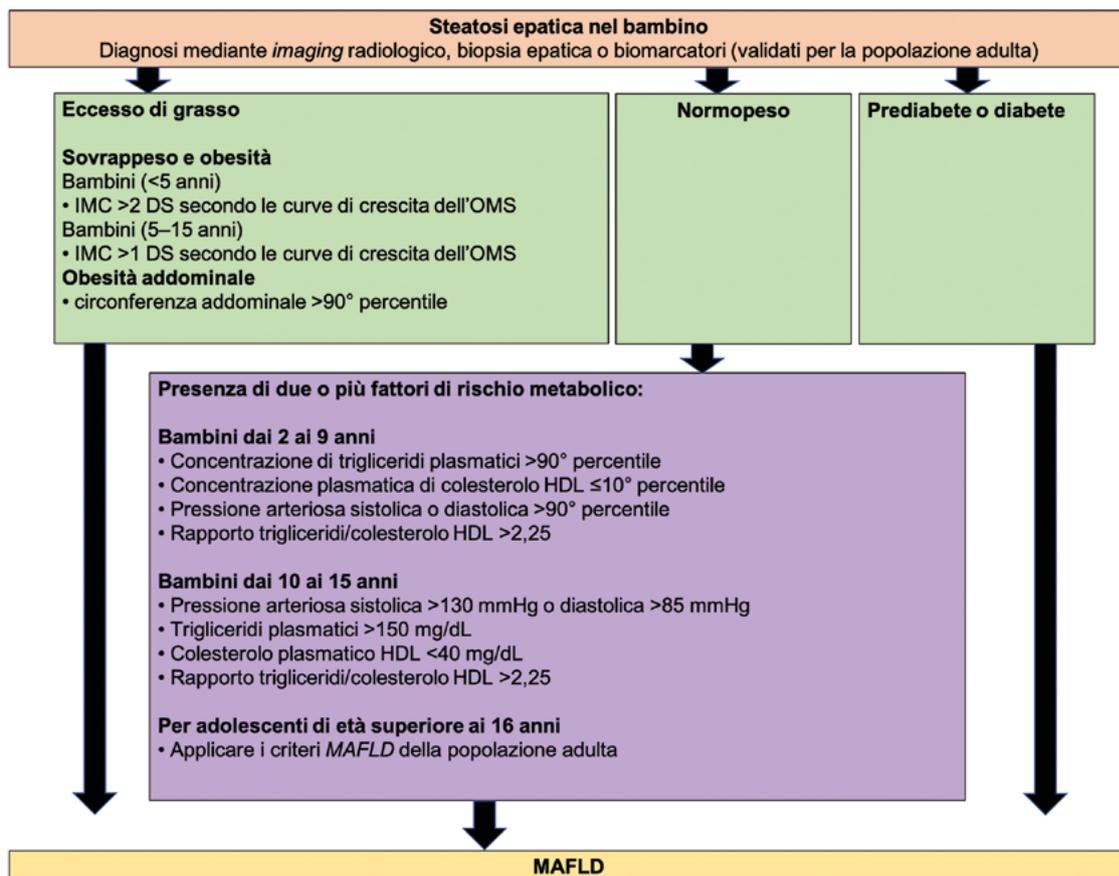
Esami di routine	Creatinina, azotemia, velocità di eritrosedimentazione, emocromo, IgG, IgA, IgM, LDH, CK, amilasi
Profilo epatico	AST, ALT, gamma-GT, bilirubina totale e diretta, fosfatasi alcalina, acidi colici, INR, PT, aPTT, fibrinogeno, albumina, proteina totali
Profilo glucidico	Glicemia, insulina basale, HOMA-IR come marcatore di insulino-resistenza; emoglobina glicata e curva di tolleranza glucidica orale in casi selezionati
Profilo lipidico	Colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi, apolipoproteine
Esclusione di altre epatopatie o cause di steatosi epatica	Anticorpi ANA, anti-ML, anti-LKM, IgG HBs Ag, HBs Ab, HCV Ab Ceruloplasmina Alfa1-antitripsina Anticorpi anti-transglutaminasi IgA, IgA totali fT4, TSH Ammonio, lattato, acido urico, ferritina, acilcarnitine, aminoacidi plasmatici e urinari, acido urico

La risonanza magnetica con esame spettroscopico è più sensibile dell'ecografia, poiché permette una migliore stima del deposito di trigliceridi all'interno degli epatociti ma la sua applicazione è perlopiù riservata a protocolli di ricerca al di fuori della pratica clinica. La tomografia computerizzata è più sensibile e specifica dell'ecografia ma inutilizzabile per l'ovvia necessità di radioprotezione. Le metodiche non-invasive, ritenute accurate nel paziente adulto, non sono sufficientemente validate per i bambini. Nonostante ciò, il ricorso all'elastografia epatica controllata da vibrazione con modulo *controlled attenuated parameter* è emergente nella pratica clinica pediatrica. L'elastografia è una tecnica rapida, facilmente riproducibile e non invasiva. Utilizza una sonda a ultrasuoni montata su un sistema vibrante. La sonda viene applicata sulla cute a livello del costato destro in corrispondenza del fegato e rilascia un impulso vibrante. L'impulso determina la propagazione di un'onda elastica attraverso il fegato la cui velocità è correlata alla sua rigidità (a sua volta dipendente dalla quantità di fibrosi) e influenzata e proporzionale anche all'entità della

steatosi. I moderni strumenti diagnostici per l'elastografia consentono la valutazione simultanea quantitativa sia della fibrosi che, con una buona sensibilità e specificità, della steatosi epatica (dallo stadio S0 di steatosi assente, allo stadio S3 di steatosi grave). La biopsia epatica, infine, sebbene per la sua invasività, raramente applicata nella pratica clinica quotidiana ai pazienti con *MAFLD*, è la procedura diagnostica di riferimento per la diagnosi di steatosi sebbene anch'essa sia gravata dal possibile errore di campionamento. La biopsia epatica è utile per differenziare la steatosi epatica semplice dalla steatoepatite e valutare la presenza o assenza di fibrosi (Fig. 2). L'agobiopsia epatica è generalmente indicata nei bambini con età inferiore a 10 anni, storia familiare di steatosi grave, epatosplenomegalia, marcata e persistente ipertransaminasemia, grave insulino-resistenza o presenza di autoanticorpi.

Eccesso di grasso

L'obesità, come detto, è il principale fattore di rischio per *MAFLD* sia in età pediatrica che adulta. L'eccesso



IMC: indice di massa corporea; DS: deviazione standard; OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità; HDL: lipoproteine ad alta densità.

Figura 1. Criteri diagnostici suggeriti per la diagnosi di *metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease (MAFLD)*.

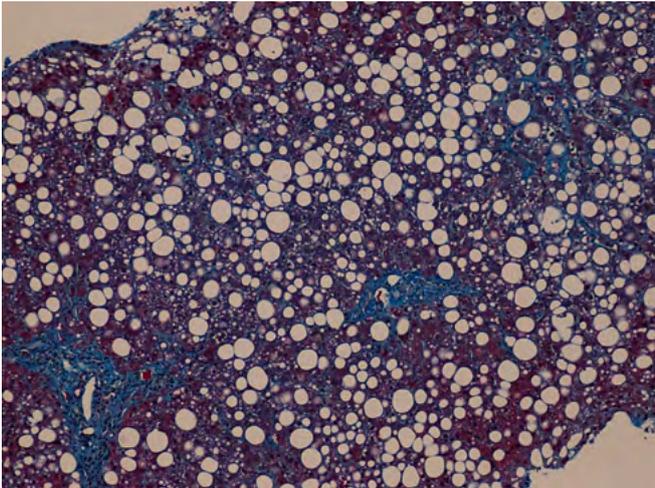


Figura 2. Steatosi macrovesicolare con fibrosi portale e iniziali setti porto-portali in un bambino obeso di 8 anni.

di grasso, definito sulla base delle curve di crescita dell'indice di massa corporea o sulla base delle curve della circonferenza addominale, si associa a insulino-resistenza che è il driver fondamentale nello sviluppo di steatosi epatica. La prevalenza di *MAFLD* in bambini e adolescenti obesi è superiore al 35%. Il legame tra obesità, disfunzione metabolica e *MAFLD* è diretto e si rafforza all'aumentare dell'età. Elevati valori di indice di massa corporea in età pediatrica correlano con lo sviluppo di cirrosi, carcinoma epatocellulare e mortalità per cause epatiche in età adulta.

Prediabete e diabete

La *MAFLD* è due volte più comune negli adolescenti con diabete tipo 2 rispetto a quelli senza ed è associata a insulino-resistenza. La *MAFLD*, inoltre, è un fattore di rischio riconosciuto per prediabete e diabete tipo 2 a esordio precoce. Il diabete tipo 1 non è considerato di per sé né un fattore di rischio né un criterio per la diagnosi di *MAFLD* a meno che non sia associato ad altri fattori di rischio metabolico.

DISFUNZIONE METABOLICA

Per la definizione di equilibrio e di disfunzione metabolica ai fini della diagnosi di *MAFLD* sono stati suggeriti criteri età specifici che sono riassunti nella Figura 1. La disfunzione metabolica è importante anche per la diagnosi di *MAFLD* nei pazienti non obesi. Questa popolazione, sia di bambini che di adulti, ha una lieve compromissione della funzione del tessuto adiposo con conseguente insulino-resistenza sebbene con un indice di massa corporea più basso. Studi in pazienti adulti non obesi con *MAFLD* hanno mostrato profili metabolici, clinici e del microbiota intestinale diversi dai pazienti obesi.

COME TRATTARE IL PAZIENTE? QUANDO INVIARE DALLO SPECIALISTA?

Nonostante i molti tentativi terapeutici effettuati in *trial* clinici anche randomizzati e controllati (antiossidanti, agenti citoprotettivi, acidi grassi poli-insaturi, probiotici) allo stato attuale, nessuno dei farmaci disponibili può essere considerato totalmente efficace. La vitamina E e la metformina non sono efficaci nel migliorare i reperti istologici dei pazienti con *MAFLD*⁵. La supplementazione di acidi grassi poli-insaturi non è stata studiata in modo rigoroso con parametri di efficacia validati³. La *MAFLD* richiede un vigoroso approccio terapeutico comportamentale per correggere le abitudini alimentari scorrette e in parallelo, implementare l'attività fisica del bambino. In considerazione del ruolo cruciale dell'iperinsulinismo/insulino-resistenza nella patogenesi della *MAFLD*, si ritiene che una dieta a basso indice glicemico e la riduzione dell'assunzione quotidiana di fruttosio riducano l'iperinsulinemia molto più di una dieta solo ipocalorica.

La valutazione specialistica epatologica è necessaria nelle steatosi epatiche di grado moderato-grave, soprattutto se associate a epatomegalia e a ipetrasaminasemia. Compito dell'epatologo pediatra sarà, infatti, escludere l'esistenza di patologie epatiche associate o identificare, tramite le metodiche invasive e non, steatoepatiti potenzialmente associate a fibrosi. Il follow-up prevede il consueto monitoraggio dei parametri auxologici, la rilevazione della pressione arteriosa in occasione dei controlli di crescita e l'esecuzione di ecografia addome a cadenza annuale, per documentare l'eventuale risoluzione o evoluzione della steatosi epatica. La valutazione epatologica deve essere integrata con quella di altri specialisti tra cui endocrinologo, diabetologo, dietista e psicologa.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Organization WH. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 2 Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013;162:496-500.
- 3 Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the north american society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-334.
- 4 Eslam M, Alkhoury N, Vajro P, et al. Defining paediatric metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6: 864-873.
- 5 Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the tonic randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659-1668.



L'ipertransaminasemia

Le transaminasi sono enzimi intracellulari e aumentano in modo aspecifico in caso di citolisi. L'aspartato-aminotrasferasi (AST) è contenuta nel citoplasma e nei mitocondri di epatociti, muscolo scheletrico, cuore, rene, cervello, pancreas e polmone. L'alanina-aminotrasferasi (ALT), invece, si trova prevalentemente nel citoplasma delle cellule epatiche, ma anche nel cuore e nel muscolo scheletrico, e il suo incremento, rispetto a quello delle AST, è più suggestivo e specifico per danno cellulare epatico ¹. È frequente

nella pratica clinica trovarsi di fronte a transaminasi elevate. Lo spettro di patologie che può causare un'ipertransaminasemia è vasto (Tabb. I, II). L'aumento delle transaminasi non sottende obbligatoriamente una epatopatia e può essere causato anche da una condizione patologica non epatica.

Dal punto di vista degli esami di laboratorio, indipendentemente dalla *noxa patogena* che ha agito, per valutare la presenza di una eventuale patologia del fegato, dobbiamo indagare i parametri del bilancio epatico che possono essere suddivisi in 3 gruppi:

- indici di danno cellulare epatico o indici di citolisi: AST e ALT;
- indici di colestasi: fosfatasi alcalina (FA), gammaglutamil-transpeptidasi (GGT), gli acidi biliari, il colesterolo e la bilirubina diretta;
- indici di funzionalità epatica: sieroalbumina e dei fattori della coagulazione, e indiretta, attraverso l'esecuzione dei test d'indagine della cascata coagulativa come tempo di protrombina (PT) e *International Normalized Ratio* (INR).

Non esiste inoltre una diretta e stretta correlazione tra i valori delle transaminasi e la gravità dell'epatopatia. Il

Elisa Bartolini

Dirigente medico pediatra, UO Pediatria Medica-Epatologia, AOU Meyer, Firenze
elisa.bartolini@meyer.it

Conflitto di interessi
L'Autrice dichiara nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access
L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Tabella I. Principali cause di ipertransaminasemia nel neonato e nel primo anno di vita.

NOME DELLA PATOLOGIA	CARATTERISTICHE FENOTIPICO/DIAGNOSTICHE E COMMENTI
Infezioni virali	Herpes virus (HSV 1 e 2 tipici dell'età neonatale, spesso responsabili di grave insufficienza epatica; CMV, HHV6, HHV7), enterovirus, adenovirus, parvovirus
Emocromatosi neonatale	Eziopatogenesi alloimmune. Transaminasi solo ai limiti superiori della norma, insufficienza epatica già presente alla nascita, ittero, ipoglicemia, depositi di ferro nelle ghiandole salivari
Deficit congeniti di sintesi degli acidi biliari primari	Iperbilirubinemia coniugata, aumento delle transaminasi con normale γ -GT, malassorbimento di vitamine liposolubili, colesterolo plasmatico spesso basso o ai limiti inferiori della norma
Malattie metaboliche	
Galattosemia	Deficit di crescita, vomito, diarrea, ittero che di solito insorge dopo la prima settimana di vita, sonnolenza, epatomegalia, edemi, ascite, sepsi da Gram negativi e in particolar modo <i>Escherichia coli</i> , ipoglicemia. La comparsa della cataratta è solitamente tardiva ma può essere già presente alla nascita
Tirosinemia	Esordio clinico spesso postneonatale, grav. Principale coagulopatia, normali transaminasi, alti livelli di α -fetoproteina, ittero assente o moderato, rachitismo, nefropatia
Malattie mitocondriali	Compromissione spesso multiorgano (muscolare, neurologica): ipotonia, difficoltà ad alimentarsi, convulsioni, alterata funzionalità epatica, acidosi lattica e ipoglicemia
Deficit α -1antitripsina	Manifestazione neonatale della malattia presente in circa 1/4 dei pazienti con fenotipo PiZ: epatite neonatale idiopatica colestatica con ittero, feci acoliche ed epatomegalia a insorgenza precoce. Bassi livelli sierici di α -1antitripsina
Malattie da accumulo di glicogeno	Le glicogenosi I, II, III, IV e VI sono le forme con prevalente interessamento epatico: i criteri di sospetto diagnostico sono dati da ipoglicemia, iperlattacidemia, iperuricemia, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia
<i>Epatopatie ischemiche</i> (cardiopatie congenite, miocarditi, asfissia neonatale)	Caratterizzate da una marcata ipertransaminasemia con funzionalità epatica inizialmente normale
Epatopatie cellulari e biliari	
Colestasi intraepatiche familiari progressive Deficit FIC1 (ATP8B1) Deficit BSEP (ABCB11) Deficit MDR3 (ABCB4)	Esordio clinico tipicamente nei primi sei mesi di vita (possibile esordio più tardivo); andamento rapidamente progressivo (cirrosi spesso entro il compimento del decimo anno di vita). Sintomi classici: prurito, deficit di crescita, steatorrea, ittero, epatomegalia, stanchezza, deficit di vitamine liposolubili, litiasi delle vie biliari, cirrosi. Possibile la trasformazione epatica maligna. Si caratterizzano per la colestasi a basse γ -GT (FIC1 e BSEP) e alte γ -GT (MDR3)
Epatite gigantocellulare con anemia emolitica	Patologia rara e con elevata mortalità: grave citolisi epatica, talvolta accompagnata da insufficienza epatocellulare, associata ad anemia emolitica Coombs positiva
Atresia delle vie biliari	Diagnosi clinica auspicabile entro i primi 45 giorni di vita: ittero, feci acoliche, urine ipercromiche, aumento delle γ -GT, coagulopatia
Sindrome di Alagille	Colestasi cronica a esordio neonatale con paucità dei dotti biliari interlobulari; anomalie cardiache, facies caratteristica, anomalie scheletriche, embriotoxon posteriore
Epatite idiopatica neonatale	Diagnosi di esclusione

valore limite (VL) delle transaminasi sieriche considerato dal Sistema Internazionale è di 40 UI/L, ma nei laboratori i range di normalità possono variare leggermente. Nella pratica clinica è abituale definire l'entità della ipertransaminasemia in termini di multipli del valore massimo del range di normalità (VL) e sulla base di questo distinguerla:

- lieve (< 2 x VL);
 - moderata (tra 2 e 10 x VL);
 - grave (> 10 x VL).
- L'approccio al bambino con ipertransaminasemia comincia da un'attenta anamnesi familiare, volta innanzitutto a mettere in evidenza l'eventuale la consanguineità dei genitori; storia di precedenti aborti; decessi infantili o neonatali *sine causa*. Questi reperti infatti possono suggerire che, alla base

Tabella II. Principali cause di ipertransaminasemia dopo il primo anno di vita.

Nome della patologia	Caratteristiche fenotipico/diagnostiche e commenti
Infezioni virali	Virus epatotropi maggiori (HAV, HBV, HCV, HEV) EBV, CMV, rotavirus, adenovirus, enterovirus, echovirus, parvovirus B1
Infezioni batteriche	Salmonellosi, tubercolosi, bartonella, sepsi
Xenobiotici	Paracetamolo, isoniazide e propiltiouracile carbamazepina, sulfalazina, antibiotici (ampicillina/amoxicillina-clavulanico), antitubercolari (isoniazide), chemioterapici (ciclofosfamide, dacarbazina), anestetici (alotano), antiaritmici (amiodarone), antidepressivi (trazodone), farmaci per la tiroide e droghe ricreative (cocaina ed estasi). Tra gli alimenti è importante ricordare l'intossicazione da funghi (<i>Amanita phalloides</i> e la specie <i>Lepiota</i>)
Epatopatie autoimmuni	Ipertransaminasemia, autoanticorpi (ANA e anti-ML nel tipo 1, LKM nel tipo 2), aumento delle IgG, VES, ipergammaglobulinemia, altre malattie autoimmuni associate (celiachia, tireopatia autoimmune, diabete mellito)
Malattie autoimmuni e infiammatorie	Celiachia (tTG-IgA), tiroidite autoimmune (FT4, TSH, anti tireoglobulina, anti tireoperossidasi), rettocolite ulcerosa e malattia di Crohn (ASCA IgA e IgG, p/c ANCA, calprotectina fecale), malattia di Kawasaki
Malattia di Wilson	Bassi livelli di ceruloplasmina circolante, aumentata escrezione urinaria di rame, anello di Kayser-Fleischer
Steatosi e steatoepatite non alcolica	Assume le caratteristiche dell'epidemia, patologie potenzialmente cirroge, associate alla sindrome metabolica
Epatiti idiopatiche	Diagnosi di esclusione, epatiti non-A non-G

dell'ipertransaminasemia, ci possa essere una patologia di natura metabolico-ereditaria.

Nell'anamnesi fisiologica deve essere indagato l'uso e l'abuso di farmaci in gravidanza (ipertransaminasemie neonatali da assunzione di paracetamolo materno); una storia di colestasi gravidica o successiva all'assunzione di estrogeni da parte della madre ²; la corretta esecuzione degli esami di screening effettuati nel corso del periodo gestazionale per confermare o escludere eventuali malattie infettive a trasmissione verticale che possono interessare il fegato. È importante indagare i dati relativi al periodo perinatale e neonatale (il peso alla nascita; la crescita postnatale; la giornata di comparsa e la durata dell'ittero) e lo sviluppo psicomotorio del piccolo paziente. Oltre alla eventuale comparsa dei sintomi in seguito al variare del tipo di alimentazione. La comparsa di ipertransaminasemia dopo lo svezzamento potrebbe sottendere una malattia celiaca.

Utile, per indirizzare l'iter diagnostico, datare con precisione l'epoca di insorgenza dell'ipertransaminasemia, distinguendo forme a esordio neonatale, infantile o del bambino più grande, perché sottendono cause diverse in base all'età di esordio. Infine, di fronte a un'ipertransaminasemia, al pari dell'entità, devono essere valutati l'eventuale persistenza e l'andamento nel tempo.

L'esame obiettivo del paziente con ipertransaminasemia deve valutare lo stato generale e l'accrescimento (ad

esempio scarso accrescimento ponderale sospetto per malattia celiaca; sovrappeso e obesità associati talvolta a steatosi e steatoepatite).

Una facies particolare può sottendere condizioni genetiche che causa di epatopatia (sindrome di Alagille) ³.

La presenza di subittero e ittero costituisce un segno di allarme che può essere indicativo sia di una sindrome colestatica sia di un'epatite acuta o cronica. Particolare importanza la riveste poi la ricerca di segni indicativi di eventuale epatopatia cronica come l'eritema palmare e gli *Spider naevi*. Inoltre va ricercata la presenza di eventuali manifestazioni emorragiche riconducibili a un deficit funzionale epatico ⁴.

È importante valutare la presenza di epatomegalia e saggiare la consistenza del fegato. L'epatomegalia è aspecifica mentre, la consistenza, se aumentata, può orientare la diagnosi verso una patologia epatica cronica. La splenomegalia è allo stesso modo aspecifica: può essere dovuta a un'infezione virale acuta (virus di Epstein-Barr EBV) ⁵, ma può anche essere indice di ipertensione portale da cirrosi, soprattutto se associata a circoli venosi superficiali, eritema palmare e spider naevi. Infine, occorre fare attenzione anche a eventuali segni e sintomi suggestivi di patologia muscolare, come l'astenia, i dolori muscolari, la difficoltà nell'assumere la posizione eretta e la presenza di pseudoipertrofia dei polpacci ⁶.

Tra le cause di ipertransaminasemia vale la pena soffermarsi sulle:

- *cause infettive*: le infezioni da virus epatotropi maggiori sono poco frequenti in età pediatrica in Italia. L'epatite A va sospettata in caso di viaggi in paesi ad alta endemia, sospetto di assunzione di cibi contaminati. L'epatite B, in seguito all'introduzione della vaccinazione obbligatoria nei nati in Italia si osserva solo nei pazienti immigrati o adottati da paesi ad alta incidenza. L'epatite C si riscontra soprattutto nei nati da madre HCV positiva per trasmissione verticale. Mentre esistono altri virus con spiccato tropismo epatico come CMV, EBV, parvovirus B19, HHV6, HSV1 e 2, adenovirus, rotavirus ed enterovirus che possono determinare anche marcato incremento delle transaminasi con franchi quadri di epatite acuta che tipicamente hanno decorso autolimitantesi con completa risoluzione ⁷;
- *epatiti autoimmuni*: caratterizzate da intensa citolisi. La diagnosi si basa sulla presenza di ipergammaglobulinemia di tipo IgG; anticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-muscolo liscio (ML) nelle epatiti autoimmuni di tipo 1; anticorpi anti-microsomi epato-renali (LKM) e/o anti-liver cytosol (anti-LC1) in quelle di tipo 2; più raramente, anticorpi contro l'antigene solubile del fegato (SLA) e contro gli antigeni del fegato e del pancreas (anti-LP). Ai fini diagnostici, è indispensabile eseguire una biopsia epatica e ricercare la cosiddetta epatite di interfaccia ⁷. Le epatiti autoimmuni possono associarsi anche a ulteriori malattie autoimmuni extraepatiche (tiroidite, malattia celiaca, malattie infiammatorie croniche dell'intestino, diabete, psoriasi). La malattia celiaca richiede una particolare attenzione perché può determinare marcata citolisi che si corregge con la dieta senza glutine configurando un quadro di epatite celiaca. Qualora tuttavia persista ipertransaminasemia nonostante la dieta di esclusione, è bene escludere l'associazione con una vera e propria epatite autoimmune ⁸;
- *malattie metaboliche*: fra le patologie che più frequentemente si associano a un'epatopatia

Tabella III. Esami da effettuare in caso di ipertransaminasemia.

Esami di routine	Glicemia, emocromo, PCR, azotemia, creatinina, sodio, cloro, potassio, calcio, fosforo, magnesio, CPK, amilasi, emogasanalisi venoso, colesterolo, trigliceridi, colesterolo HDL	Esame urine standard	
Esami di bilancio epatico	Indici di citolisi	Indici di colestasi	Indici di funzionalità
Indici di citolisi	AST-SGOT ALT-GPT Gamma GT LDH	Gamma-GT Bilirubina totale e diretta Acidi colici Colesterolo totale Fosfatasi alcalina	PT, aPTT, fibrinogeno, INR Proteine totali Albumina Ammonio
Esami infettivologici	Sierologici	PCR virali	PCR batteriche
Urinocoltura Coprocultura Emocoltura (se paziente febbrile)	HCV Ab, HBS Ag, HBS Ab, HBC Ab IgM, HBC Ab IgG, HBE Ag, HBE Ab, HAV Ab IgM/IgG, VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG, CMV IgG, CMV IgG Avidity, CMV IgM, HSV1-2 Ab, quantiferon Parvovirus IgG, Parvovirus IgM, Bartonella IgG e IgM, titolo antistreptolisinico (TAS), sierodiagnosi	Adenovirus Enterovirus Parvovirus B 19 HSV 1, HSV2 HHV6, HHV7 Ricerca rotavirus e adenovirus su feci	Salmonella <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Stafilococcus aureus</i> Pneumococco
Autoimmunità	Autoanticorpi	Esami di routine	Esami immunologici
	ANA, anti muscolo liscio, anti LKM, ASCA IgA, ASCA IgG, pANCA, cANCA, ANA, tTG IgA, anti TPO, anti TG	Immunoglobuline sieriche (IgG, IgA, IgM) VES Protidogramma FT 4, TSH	Screening linfocitario Sottoclassi IgG
Malattia di Wilson	Ceruloplasmina Cupruria su campione urinario delle 24 ore		
Altro	Ferritina, alfa 1 antitripsina, alfa fetoproteina, insulina basale, emoglobina glicata		

ricordiamo la galattosemia tipica dell'età neonatale, le glicogenosi (la I, II, III, IV e VI forma con prevalente interessamento epatico), la tirosinemia, gli errori congeniti dell'ossidazione degli acidi grassi, le malattie mitocondriali e il grosso capitolo dei deficit congeniti di glicosilazione tra cui la sindrome X con epatopatia isolata. In merito ai disturbi del metabolismo del rame (malattia di Wilson) in età pediatrica si esprime con l'esclusivo interessamento epatico⁹. La diagnosi si caratterizza per bassi valori di ceruloplasmina, sull'aumento della cupruria basale (> 40 µg/24), sulla ricerca nel bambino più grande dell'anello di Kayser-Fleischer, sull'indagine genetica e, infine, sulla biopsia epatica percutanea per il dosaggio del rame (> 250 µg/g di tessuto secco);

- **patologie muscolari:** in caso di ipertransaminasemia persistente associata a dolori muscolari, facile affaticabilità, ritardo di acquisizione delle tappe motorie e difficoltà; è fondamentale eseguire il dosaggio degli enzimi muscolari creatinfosfochinasi (CPK) e lattico deidrogenasi (LDH). Le malattie muscolari, infatti, possono manifestarsi all'esordio solo con un'ipertransaminasemia moderata e persistente¹⁰;
- **farmaci:** possono determinare epatopatia in modo dose-dipendente, come nel caso del paracetamolo, del valproato e dell'isoniazide, oppure dose-indipendente¹¹. Le reazioni ai farmaci sono imprevedibili, non se ne conoscono del tutto i meccanismi e potenzialmente tutti i farmaci possono esserne responsabili. Nell'adolescente si deve sempre sospettare un'eziologia tossica;
- **cardiopatie e vasculiti:** alcune malattie del cuore e dei vasi possono direttamente o indirettamente causare ipertransaminasemia. Lo scompenso cardiaco acuto o cronico può determinare livelli elevati di transaminasi per sofferenza ischemica e necrosi epatocitaria. Tra le vasculiti segnaliamo la sindrome di Kawasaki, che può dare citolisi isolata oppure associata a colestasi¹²;
- **steatosi e steatoepatite non alcolica:** è una delle cause più frequenti di aumento delle transaminasi. Condizioni potenzialmente molto gravi perché

evolutive verso la fibrosi e la cirrosi. Dal punto di vista clinico la maggior parte dei bambini con steatosi e steatoepatite è asintomatica, ma è importante l'associazione con l'obesità e la sindrome metabolica¹³. L'approccio a questo tipo di pazienti è diventato multidisciplinare e parte in prima istanza da correggere le abitudini dietetiche comportamentali che ne hanno determinato.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Giboney PT. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am Fam Physician* 2005;716:1105-1110.
- ² Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
- ³ El-Koofy NM, El-Mahdy R, Fahmy ME, et al. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features. *Eur J Ophthalmol* 2011;2:199-120.
- ⁴ Kelly DA. Managing liver failure. *Postgrad Med J* 2002;78:660-667.
- ⁵ Salva I, Vaz Silva I, Cunha F. Epstein-Barr virus-associated cholestatic hepatitis. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013202213.
- ⁶ Gaeta GB, Cuomo G. Epidemiologia delle epatiti virali in Italia. *LigandAssay* 2006;11:314-318.
- ⁷ Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:320-329.
- ⁸ Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176-3178.
- ⁹ Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-364.
- ¹⁰ Jackson CE. A clinical approach to muscle diseases. *Semin Neurol* 2008;28:228-224.
- ¹¹ Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem* 2009;16:3041-3045.
- ¹² Ren Y, Zhang C, Xu X, et al. A case report of atypical Kawasaki disease presented with severe elevated transaminases and literature review. *BMC Infect Dis* 2021;21:415.
- ¹³ Temple JL, Cordero P. A guide to non-alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence. *Int J Mol Sci* 2016;17:947.
- ¹⁴ Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the north american society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:319-334.



La DRESS

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) nota anche come *drug-induced hypersensitivity syndrome* (DIHS, sindrome da ipersensibilità dovuta a farmaco) o come *drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome* (DIDMOHS, sindrome da ipersensibilità ritardata indotta da farmaco con interessamento multiorgano) è un quadro clinico di ipersensibilità ritardata a farmaci, solitamente grave e potenzialmente fatale, con possibili sequele a lungo

Roberto Bernardini, Diego G. Peroni

SOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Empoli, Azienda USL Toscana Centro; UO Pediatria, Università di Pisa, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana
 roberto.bernardini@uslcentro.toscana.it • perodiego@gmail.com

Conflitto di interessi
 Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access
 L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

termine, e limitate possibilità terapeutiche¹. Il significato di "r" nell'acronimo DRESS non significa più *rash* bensì "reazione" in quanto le tipologie di eruzioni cutanee sono variegata². La DRESS oltre che in età adulta è presente anche in età pediatrica³. La prevalenza, che varia tra 2,18 e 9,63 per 100.000, è considerata in aumento per il crescente uso dell'immunoterapia per il trattamento delle neoplasie^{2,3}. L'incidenza della DRESS dovuta agli antiepilettici varia da 1 su 1.000 a 1 su 10.000 tra chi li utilizza⁴ e di 0,4 su 1.000⁵ in ambito ospedaliero. Nelle età inferiori l'incidenza sembra essere minore rispetto a quella dell'età adulta⁶. Il tasso di mortalità globale è del 10%, con una percentuale inferiore nei bambini rispetto agli adulti^{7,8}.

EZIOLOGIA E PATOGENESI

La DRESS è dovuta a una interazione tra⁹:

- fattori genetici [predisposizione etnica in soggetti con certi alleli dell'antigene leucocitario umano (HLA)];
- risposte immunologiche;
- anomalie metaboliche (le reazioni di biotrasformazione di fase 1 sono catalizzate principalmente da tre famiglie di enzimi: citocromi (CYP), monossigenasi contenenti flavina (FMO), epossido idrossilasi (EH);



pertanto una carenza-anomalia dell'epossido idrossilasi con conseguente alterata metabolizzazione di farmaci, quali gli anticonvulsivanti aromatici, può favorire la comparsa di DRESS dopo assunzione di questi farmaci in soggetti con tale deficit enzimatico);

- riattivazioni virali (ad es. HHV-6, HHV-7, EBV e CMV).

Fattori genetici

Gli afroamericani hanno maggiori probabilità di sviluppare una DRESS dopo terapia con farmaci anticonvulsivanti aromatici, mentre i cinesi del gruppo etnico Han dopo assunzione di allopurinolo⁹.

La comparsa della DRESS si associa alla presenza di specifici HLA in soggetti che assumono particolari farmaci. A tal proposito sono ben conosciute varie associazioni HLA-farmaci, come ad esempio HLA A*31:01- anticonvulsivante aromatico, HLA A*24:02-lamotrigina, HLA B*51:01, HLA B*15:13 e CYP2C9*3-fenitoina, HLA-B*57:01, DRB1*01:01 e HLAB*35:05-abacavir, HLA-B*58:01-allopurinolo, HLA C*04:01-nevirapina⁷⁻¹¹.

Lo studio PREDICT-1 ha evidenziato un HLA-B*57:01 in circa il 6% di caucasici e il 2-3% di afroamericani. Lo screening per la presenza o l'assenza di tale HLA in soggetti che dovevano assumere abacavir aveva rispettivamente un valore predittivo positivo del 47,9% e un valore predittivo negativo del 100% sulla comparsa

della DRESS: pertanto tale screening, raccomandato anche dalla *Food and Drug Administration*, ha completamente eliminato la comparsa di DRESS causata da abacavir¹⁰.

Molti sono i farmaci (Tab. I) che possono scatenare una DRESS in età pediatrica^{12,13}. Purtroppo le associazioni tra particolari HLA e l'assunzione di farmaci specifici nel determinare una DRESS sono attualmente note solo per un numero limitato di farmaci. La ricerca di alleli di HLA a rischio di determinare DRESS dopo assunzione di un determinato farmaco è diventata nel tempo area di ricerca da parte della comunità scientifica internazionale. Pertanto è probabile che in futuro sia possibile prevenire quasi completamente la comparsa di tale quadro clinico mediante un test di laboratorio¹⁰⁻¹² individuando il biomarcatore (HLA specifico) solo per quel tipo di farmaco assunto dal paziente.

Anomalie metaboliche

Le anomalie metaboliche, in particolare delle reazioni di biotrasformazione di fase 1, hanno un ruolo nel favorire la comparsa di una DRESS. A tal proposito le alterazioni della via enzimatica dell'epossido idrossilasi, come già precedentemente specificato, e quella a carico dei Citocromi sono importanti. Essere un lento acetilatore di farmaci è un fattore di rischio per la comparsa di DRESS¹⁴. Infatti è noto l'effetto

Tabella I. Farmaci più frequentemente responsabili di DRESS in età pediatrica ¹².

Insieme di lavori con caso singolo o con meno di 10 bambini (età media 7,6 anni) ¹²
Carbamazepina 14/103 (13,6%), fenitoina 12/103 (11,7%), fenobarbital 9/103 (8,8%), acido valproico 6/103 (5,9%), vancomicina 5/103 (5%), lamotrigina 4/103 (4%), cefotaxime 4/103 (4%), trimetoprim-sulfametossazolo 4/103 (4%), ceftriaxone 3/103 (3%), levetiracetam 3/103 (3%), dapsone 3/103 (3%), clindamicina 2/103 (2%), piperacillina-tazobactam 2/103 (2%), azitromicina 2/103 (2%), oxcarbazepina 2/103 (2%), minociclina 2/103 (2%), sulfadiazina 2/103 (2%), oxacillina 2/103 (2%), penicillina 2/103 (2%), cefixima 1/103 (0,9%), naprossene 1/103 (0,9%), canakinumab 1/103 (0,9%), amoxicillina-acido clavulanico 1/103 (0,9%), anakinra 1/103 (0,9%), tobramicina 1/103 (0,9%), ibuprofene 1/103 (0,9%), acido acetilsalicilico 1/103 (0,9%), griseofulvina 1/103 (0,9%), sultiame 1/103 (0,9%), infliximab 1/103 (0,9%), fluoxetina 1/103 (0,9%), cefepime 1/103 (0,9%), allopurinolo 1/103 (0,9%), perampnel 1/103 (0,9%), cefditoren-pivoxil 1/103 (0,9%), paracetamol 1/103 (0,9%), etambutolo+rifampicina+pirazinamide 1/103 (0,9%), pirimetamina 1/103 (0,9%), rufinamide 1/103 (0,9%)
32 bambini (età media 8,9 anni) ¹²
13 carbamazepina, 12 fenitoina, 5 fenobarbital, 5 lamotrigina, 1 primidone, 1 oxcarbazepina
33 bambini (età media 5,8 anni) ¹²
18 fenobarbital, 15 fenitoina
29 bambini (età media 11 anni) ¹²
10 trimetoprim-sulfametossazolo, 3 fenitoina, 3 amoxicillina, 2 cefalosporine, 2 lamotrigina, 2 minociclina, 2 macrolidi, 2 oxcarbazepina, 1 carbamazepina, 1 clindamicina, 1 zonisamide
11 bambini (età media 6,6 anni) ¹²
4 lamotrigina, 1 cefotaxime, 2 carbamazepina, 1 fenitoina + fenobarbital, 3 amoxicillina-acido clavulanico
16 bambini (età media 8,2 anni) ¹²
3 amoxicillina-acido clavulanico, 1 ampicillina-sulbactam, 2 cefdinir, 1 cefotaxime, 1 claritromicina, 3 carbamazepina, 1 lamotrigina, 1 fenitoina, 1 fenobarbital, 1 sulfasalazina, ossimetazolina (spray nasale)

di inibizione dovuto a interazioni fra due farmaci che si manifesta quando entrambi sono substrati di una stessa isoforma di citocromo P450 (CYP); in questo caso il farmaco che presenta una minore affinità di legame sarà smaltito in un tempo superiore, rispetto a quando è assunto singolarmente, provocando in tal modo un suo accumulo in circolo e una maggiore facilità di risposta immunologica indirizzata verso un quadro di ipersensibilità. Poiché il sistema del CYP è responsabile dell'inattivazione e della bioattivazione di farmaci, in caso di metabolizzatori lenti si potrà avere una maggiore permanenza nell'organismo di farmaci che poi vengono inattivati dal CYP, con possibili effetti sia tossici che di ipersensibilità. Del resto se il farmaco viene bioattivato a metaboliti attivi o tossici, i metabolizzatori rapidi saranno più facilmente esposti a concentrazioni tossiche del metabolita attivo. In questa situazione è stato dimostrato che la presenza dell'isoenzima CYP2C9 si associa alla comparsa di DRESS dopo assunzione di fenitoina ^{15,16}.

Risposte immunologiche

I farmaci possono agire come antigeni estranei, legandosi al complesso HLA/peptide/T Cell Receptor (TCR) e indurre reazioni da ipersensibilità di tipo ritardato secondo la

classificazione di Gell e Coombs ⁹.

Sono quattro le ipotesi sui meccanismi che possono determinare una ipersensibilità ritardata e quindi una DRESS:

- 1) la teoria aptenica;
 - 2) l'interazione farmacologica con i recettori immunitari (p-i concetto, ad esempio la carbamazepina interagisce direttamente con HAL B*15:02);
 - 3) il modello del repertorio peptidico alterato (ad es. abacavir si lega alla tasca F di HLA B*57:01);
 - 4) il modello del repertorio TCR alterato (ad es. il sulfametossazolo interagisce direttamente con il TCR).
- Nelle reazioni di tipo ritardato gli antigeni dei farmaci possono attivare linfociti T specifici o cellule *natural killer* con produzione di vari citochine/chemochine quali TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, TARC/CCL17, IL-6, IL-15 e IL-13.

Riattivazioni virali

È stato ipotizzato un ruolo dei virus essendo una fonte di peptidi esogeni per la presentazione del farmaco, nelle interazioni HLA/farmaco/TCR e quindi nelle reazioni di ipersensibilità ai farmaci ⁹, anche se il ruolo preciso dei virus nella patogenesi della DRESS non è stato del tutto chiarito. In particolare la riattivazione

virale potrebbe essere provocata da una “tempesta citochinica” secondaria a una risposta immunologica contro il farmaco. Oppure la DRESS potrebbe essere la conseguenza di una forte risposta immunologica contro una precoce riattivazione virale.

In altre parole, cellule T CD4+ e CD8+ farmaco-specifici potrebbero proliferare dopo aver interagito con il farmaco stesso, ma anche le cellule T specifiche antivirali potrebbero essere cross-attivate dai farmaci.

In conclusione l’ipotesi più probabile alla base della DRESS è che la risposta immunologica ai farmaci induca aumentata riattivazione di una risposta virale, di conseguenza i linfociti T e i monociti/macrofagi rilasciano virus che rappresentano un segno precoce della stimolazione di queste cellule, piuttosto che l’evento scatenante nella patogenesi della DRESS.

Inoltre l’accumulo di metaboliti tossici dei farmaci determinerebbe un’immunosoppressione delle cellule B con ipogammaglobulinemia e successiva riattivazione virale⁹. Ad esempio, in Asia e in Europa la presenza di HHV-6 nei casi di DRESS è stato comunemente riportato con una frequenza del 70-80%¹⁷⁻¹⁹.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il tempo di insorgenza del quadro clinico (febbre, eruzione cutanea, linfadenopatia, alterazioni ematologiche, coinvolgimento viscerale¹⁾ della DRESS è solitamente di 2-6 settimane dopo l’inizio della somministrazione del farmaco responsabile⁹, tale latenza può arrivare fino a 105 giorni²⁰.

Studi retrospettivi hanno evidenziato che l’età media di insorgenza della DRESS in età pediatrica è di 9 anni^{8,21,22}. Le manifestazioni cliniche e/o i sintomi più comuni sono principalmente la febbre (di solito elevata, 38-40°C) seguita da eritema maculare che solitamente evolve in lesioni più violacee e papulose con o senza prurito, nel tempo l’eruzione diventa potenzialmente esfoliante. Anche se l’eruzione maculo-papulare è la più comune iniziale manifestazione cutanea, sono state descritte altre tipologie di eruzione: pomfi con eritema, pustole, vescicole, lesioni lichenoidi, esfoliative ed eczematoze. Tali eruzioni iniziano tipicamente sul volto con associato, talvolta edema facciale, per poi estendersi alla parte superiore del tronco fino a raggiungere progressivamente gli arti inferiori. La cute può essere colpita per il 50-100% della sua estensione. L’eruzione può persistere per mesi anche dopo la sospensione del farmaco. Il coinvolgimento delle mucose (congiuntivite, mucosite orale e/o genitale) è presente in oltre la metà dei casi²³. Oltre alla febbre e all’eruzione cutanea è presente, nel 70% dei pazienti, una linfadenopatia²³.

Comuni sono le alterazioni dell’emocromo e della formula leucocitaria: leucocitosi, eosinofilia, linfocitosi atipica, trombocitopenia e agranulocitosi. L’eosinofilia è tra queste alterazioni la più frequente sia in studi asiatici che europei con percentuali pari al 48-95% dei pazienti^{2,21}.

Il fegato è tra gli organi viscerali il più colpito (nel 50-80%) con un quadro clinico di epatite, il danno epatico può evolvere in necrosi epatica diffusa e insufficienza epatica fulminante²⁴⁻²⁸. Il grave coinvolgimento epatico rappresenta la principale causa di mortalità in questi pazienti.

Il rene (nefrite con ematuria o insufficienza renale acuta) e i polmoni (polmonite) sono colpiti rispettivamente nell’11-28% e nel 2,6-5% dei casi. Presenti sono i coinvolgimenti: muscolare (miosite), gastrointestinale (colite), cardiaco (miocardite eosinofila necrotizzante acuta, cardiopatie, trombosi, fibrosi e insufficienza cardiaca congestizia), pancreatico (pancreatite, quadro autoimmune con diabete mellito di tipo 1, insufficienza pancreatica cronica esocrina), cerebrale (encefalite), tiroideo (tiroidite) e congiuntivale (congiuntivite)²⁴⁻²⁹. Pertanto varie sono le manifestazioni cliniche con le quali la DRESS può manifestarsi (Tab. II)²³⁻²⁹ e queste sono

Tabella II. Caratteristiche cliniche più comuni della DRESS e percentuali di coinvolgimento degli organi interessati.

Febbre (> 38°C)	86,5%
Eruzione cutanea acuta	85%
Edema al volto e attorno all’orbita oculare	27%
Linfadenopatia	70%
Eosinofilia	60-80%
Fegato	51-84%
Epatomegalia e/o aumento degli enzimi epatici (AST/ALT) e/o iperbilirubinemia; aumento della fosfatasi alcalina	
Rene	11-57%
aumento della creatinina, diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare, proteinuria, ematuria	
Polmoni	2,6-5%
Polmonite interstiziale, polmonite, versamento pleurico, sindrome da distress respiratorio acuto	
Sintomi gastrointestinali non specifici:	8%
Colite, diarrea con o senza anomalie elettrolitiche	
Cuore	4-27%
Miocardite a esordio tardivo, tachicardia, aritmie, dolore toracico, alterazioni ECG non specifiche, alterazioni ST, riduzione della frazione di eiezione ventricolare.	

simili tra bambini e adulti, anche se l'interessamento polmonare (escludendo l'asma) è più frequente negli adulti mentre quello gastrointestinale è più frequente nei bambini ³⁰. Solitamente la sulfasalazina può determinare epatite acuta grave, l'allopurinolo nefrite e l'amoxicillina miocardite ^{31,32}.

DIAGNOSI

La DRESS è conosciuta come "il grande imitatore" ³³ in quanto spesso la sua diagnosi non è semplice per l'elevata variabilità con la quale può clinicamente presentarsi. In particolare, i sintomi della DRESS assomigliano a quelli di malattie, processi infettivi cutanei e sistemici. Inoltre potendo manifestarsi anche 3 mesi dopo l'iniziale esposizione al farmaco responsabile, la diagnosi è ancora più difficoltosa. Fondamentale è quindi conoscere tale entità clinica, eseguire un'anamnesi che deve essere accurata, finalizzata sui tempi di assunzione di farmaci. Indispensabili sono un accurato esame obiettivo, l'esame emocromocitometrico, della funzionalità epatica, renale, coagulativa oltre alla ricerca di possibili agenti virali in causa.

In caso di eritema maculo papulare in corso di DRESS le biopsie della cute evidenziano un gran numero di linfociti atipici, alterazioni dei cheratinociti, un coinvolgimento dermico e una vasculite leucocitoclastica, caratteristiche meno frequentemente osservate in caso di eritema maculo papulare non in corso di DRESS ^{34,35}. Se il quadro clinico è lieve vi sono pochi cheratinociti necrotici, mentre nelle forme gravi sono numerosi con aree confluenti tra loro. L'eosinofilia è uno dei criteri diagnostici di DRESS. In condizioni fisiologiche, gli eosinofili non sono presenti a livello cutaneo, nel fegato, nei polmoni o in altri organi interni mentre nella DRESS gli eosinofili sono tipicamente aumentati nel sangue, a livello cutaneo e negli organi coinvolti. Il danno a livello dei tessuti è dovuto a eotassina-1, *thymus and activation-regulated chemokine* (TARC), IL-5, in pratica al rilascio di granuli da parte degli eosinofili ^{9,34}. Nella fase acuta della DRESS,

in corso di eruzione cutanea, i livelli sierici di TARC sono significativamente più alti rispetto a quelli presenti in pazienti affetti da sindrome di Steven-Johnson (SJS)/ necrolisi tossica epidermica (TEN) ^{9,34}. Per questo motivo la TARC può essere considerata un potenziale biomarcatore della fase iniziale e della progressione clinica della DRESS. Eseguire un test di provocazione con il farmaco ritenuto responsabile della DRESS è stato considerato il *gold standard* per confermare o meno il sospetto diagnostico, anche se tale approccio appare inopportuno, vista la potenziale pericolosa per la vita di questa sindrome ³⁶. I patch test possono essere utili per dimostrare la presenza di una risposta immunitaria farmaco-specifica nella sindrome DRESS ³⁷, anche se la sensibilità e la specificità del patch diversifica molto a seconda del farmaco ritenuto responsabile e testato.

Il test di trasformazione/attivazione dei linfociti (LTT/LAT) evidenzia la proliferazione di cellule T nei confronti di un determinato farmaco ^{38,39}. Tale test non è standardizzato per tutti i farmaci, è difficile da eseguire e presenta scarsa sensibilità. Comunque un LTT/LAT positivo può confermare la diagnosi, visto che la possibilità di avere risultati falsi positivi è trascurabile (solo il 2%), tuttavia un test negativo non può escludere la diagnosi di DRESS ⁴⁰. Pertanto l'uso diffuso di questo test non è raccomandabile.

Per la diagnosi della sindrome DRESS possono essere utilizzati criteri diversi, come ad esempio quelli di Bocquet ⁴¹, quelli del registro europeo delle reazioni avverse cutanee gravi ai farmaci e della raccolta di campioni biologici (RegiSCAR) ²¹ e quelli del gruppo giapponese delle gravi reazioni avverse cutanee ai farmaci (Tab. III) ⁴².

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La DRESS dovrebbe essere distinta dagli esantemi virali (ad es. mononucleosi infettiva da EBV), dalla sindrome da shock tossico dovuta a esotossine stafilococciche o streptococciche, dalla sepsi meningococcica, da eruzioni da farmaci non infettive (ad es. SJS/TEN), da malattie

Tabella III. Criteri diagnostici di DRESS: tipica (7 criteri), atipica (primi 5 criteri).

Eruzione cutanea solitamente maculo-papulare che si sviluppa > 3 settimane dopo aver iniziato la terapia farmacologica
Sintomi anche 2 settimane dopo l'interruzione del farmaco responsabile
Febbre (> 38°C)
Interessamento epatico (alanina aminotransferasi-ALT > 100 U/l)
Almeno una alterazione leucocitaria [leucocitosi (> 11 x 10 ⁹ /l), linfocitosi atipica (> 5%), eosinofilia (> 1,5 x 10 ⁹ /l)]
Linfoadenopatia
Riattivazione dell'herpes virus umano 6

autoimmuni (ad es. ipereosinofilia, sindrome di Kawasaki, morbo di Still), dall'orticaria vasculitica⁴³, da malattie neoplastiche (ad es. leucemia, pseudolinfoma), da micosi, malattia da siero, eritrodermia. Da considerare la diagnosi differenziale nei confronti di nefriti-epatiti, causate da infezioni batteriche-virali⁴⁴ e di infezioni parassitarie del tratto gastrointestinale²⁴.

TERAPIA

Le attuali raccomandazioni si basano su case report e su pareri di esperti¹⁹. Come prima cosa è fondamentale eliminare la causa cioè il farmaco responsabile, infatti una prognosi migliore si associa a sospensione immediata del farmaco.

Nelle forme lievi il trattamento è principalmente di supporto e sintomatico, utilizzando steroidi topici e/o sistemici, antistaminici anti-H1 orali ed emollienti per l'eruzione cutanea e il prurito¹⁹.

Nei pazienti con dermatite esfoliativa è di primaria importanza un supporto nutrizionale con fluidi. Nei casi di media entità, senza coinvolgimento viscerale, i corticosteroidi sono generalmente risolutivi¹⁹. In caso di coinvolgimento di organi, come il fegato (transaminasi > 5 volte il limite superiore della norma), rene, polmoni o cuore, la società francese di dermatologia consiglia per la somministrazione di corticosteroidi (prednisone, 1 mg/kg/die per os). Riguardo la terapia con steroidi, non sono ancora ben codificate quali siano la dose e la via di somministrazione ottimali, la durata del trattamento e la durata della riduzione della dose, in quanto non vi sono studi specifici su tali aspetti^{29,45}. Si ritiene che la riduzione, fino alla sospensione della terapia steroidea, dovrebbe richiedere dai 3 ai 6 mesi di tempo perché una sospensione in tempi inferiori può associarsi a ricaduta di DRESS^{46,47}. La terapia con steroide sistemico è consigliata per trattare i casi di DRESS da moderata a grave. Boli per via endovenosa di metilprednisolone (1 g/die) sono raccomandati soprattutto nei pazienti in peggioramento nonostante dosi adeguate di corticosteroidi orali.

Il meccanismo alla base del quale i corticosteroidi determinano un beneficio clinico è dovuto alla inibizione di IL-5, venendo meno l'azione di tale citochina sul richiamo degli eosinofili, responsabili del danno a carico dei vari organi²⁷. Per questo motivo, alcuni autori hanno proposto l'uso di mepolizumab, farmaco biologico, anti IL-5, nel trattamento della DRESS⁴⁸.

La ciclosporina è considerata un farmaco di seconda scelta, da utilizzare in pazienti con grave coinvolgimento d'organo e che non rispondono ai corticosteroidi sistemici e per i pazienti in cui i corticosteroidi sono controindicati⁴⁹.

Periodici controlli (sia dei parametri clinici che di

laboratorio) sono necessari per verificare la progressione dell'eruzione cutanea e/o la comparsa e l'evoluzione di malattie cliniche potenzialmente letali che comprendono emofagocitosi con insufficienza midollare, encefalite, epatite grave, insufficienza renale e insufficienza respiratoria che richiedono trattamento con steroidi generalmente somministrati alla dose di 2 g/kg in 5 giorni con associate immunoglobuline endovenose (IVIG). Le IVIG possono essere utili in alcuni pazienti con DRESS e dannose in altri e per tali motivi le IVIG dovrebbero essere somministrate assieme a steroidi^{19,29,50}.

La più grande casistica di pazienti pediatrici è stata descritta da Marcus et al.⁵¹ che hanno riportato 7 pazienti con DRESS grave in trattamento con IVIG (1-2 g/kg) e corticosteroidi sistemici con ottimi risultati clinici.

Una possibile spiegazione è che le IVIG contengono anticorpi neutralizzanti antivirali che aiutano a eliminare l'infezione/riattivazione virale che appare avere un ruolo fondamentale nella fisiopatologia della DRESS.

Viste la presenza di riattivazione virale associata a segni clinici potenzialmente letali, è stata proposta la somministrazione di farmaci antivirali (ad es. ganciclovir) assieme agli steroidi con o senza IVIG, anche se l'efficacia clinica di questa proposta non è chiara⁵².

Nei casi gravi e resistenti ai corticosteroidi, sono stati usati farmaci immunosoppressori più potenti (ad es. ciclosporina, azatioprina, rituximab, infliximab e micofenolato), a volte insieme a un trattamento aggiuntivo con IVIG e plasmaferesi^{19,29,52,53}.

N-acetil cisteina (NAC), che agisce come farmaco disintossicante, può essere utilizzato anche nella DRESS^{19,29}. In conclusione il trattamento della DRESS dovrebbe iniziare immediatamente dopo la diagnosi seguendo le indicazioni sopra riportate. Studi randomizzati controllati in doppio ceco contro placebo sarebbero necessari e utili per stabilire uno standard di cura ottimale, ma è ovvia la difficoltà etica nel realizzarli.

PROGNOSI

La guarigione, nella maggior parte dei pazienti, avviene alcune settimane dopo la sospensione del farmaco responsabile.

Complicanze-sequele, a lungo termine, si verificano in oltre l'11% dei pazienti affetti da DRESS⁵⁴. Tali sequele possono diversificare in base all'età di comparsa della DRESS. Infatti nei soggetti più giovani le sequele più comuni sono le malattie autoimmuni quali tiroidite, diabete di tipo 1, alopecia, miocardite, pemfigoide bolloso, vitiligine, sclerodermia e lupus eritematoso sistemico, mentre nei meno giovani sono più frequenti alterazioni funzionali a carico dell'organo colpito durante la fase acuta^{54,55}. Le sequele possono

manifestarsi anche 2 anni dopo la malattia acuta ³¹, quindi un follow-up dei pazienti per almeno 2 anni è utile. Talvolta i pazienti che hanno avuto la DRESS presentano depressione, ansia e paura ad assumere qualsiasi tipo di farmaco con ovvie conseguenze dovute al mancato trattamento della patologia al momento in atto, pertanto un follow-up anche per tali problematiche appare raccomandabile ⁵⁶. Inoltre una DRESS ricorrente non dovuta a farmaci è presente nel 25% dei casi, mentre molto scarse o nessuna riacutizzazione sono state riportate nei pazienti dopo SJS/TEN ⁵⁷⁻⁶⁰, pertanto anche per tale motivo un paziente con DRESS dovrebbe eseguire un follow-up a 2, 3, 4, 5, 6, 12 mesi e poi una volta all'anno, a partire dal momento della comparsa della malattia ⁵⁶⁻⁶⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanae A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:275-289.
- 2 Choudhary S, McLeod M, Torchia D, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:31-37.
- 3 Kani Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:481-501.
- 4 Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select* 2017;4:96-108.
- 5 Fiszenson-Abala F, Auzerie V, Mabe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;49:1018-1022.
- 6 Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
- 7 Carroll M, Yueng-Yue K, Esterly N, et al. Drug-Induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;108:485-492.
- 8 Newell B, Moinfar M, Mancini A, et al. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol* 2009;26:536-546.
- 9 Miyagawa F, Asada H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/ DRESS). *Int J Mol Sci* 2021;22:2147.
- 10 Descamps V. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2015;172:858-859.
- 11 Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
- 12 Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed* 2019;90:66-79.
- 13 Parri N, Bernardini R, Pucci N, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms induced by lamotrigine therapy. *Int Journal of Immunopathol and Pharmacol* 2007;20:647-649.
- 14 Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, et al. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:13-17.
- 15 Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2016;26:225-234.
- 16 Suwichapanich S, Jittikoon J, Wichukhinda N, et al. Association analysis of CYP2C9*3 and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Thai epilepsy children. *J Hum Genet* 2015;60:413-417.
- 17 Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- 18 Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124-133.
- 19 Behera S, Das S, SX Alphienes, et al. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract* 2018;46:152-162.
- 20 Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. Clinical features of drug induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:556-562.
- 21 Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080.
- 22 Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int* 2019;68:301-308.
- 23 Wang L, Mei XL. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective analysis of 104 cases over one decade. *Chin Med J* 2017;130:943-949.
- 24 Jevtic D, Dumic I, Nordin T, et al. Less Known Gastrointestinal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: a Systematic Review of the Literature. *J Clin Med* 2021;10:4287.
- 25 Wongkitisophon P, Chanprapaph K, Rattanakaemakorn P, et al. Six-year retrospective review of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol* 2012;92:200-205.
- 26 Lee JY, Lee SY, Hahm JE, et al. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol* 2017;56:944-951.
- 27 Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-1379.
- 28 Velasco M, McDermott J. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome and hepatitis induced by phenytoin: DRESS syndrome and hepatitis induced by phenytoin. *Int J Dermatol* 2014;53:490-493.
- 29 Schunkert EM, Divito SJ. Updates and Insights in the diagnosis and management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep* 2021;10:192-204.
- 30 Williams KW, Ware J, Abiodun A, et al. Hypereosinophilia in children and adults: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:941-947.

- ³¹ Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693 e1-14.
- ³² Kano Y, Shiobara T. The variable clinical picture of drug induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:481-501.
- ³³ Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31:332.
- ³⁴ Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinic pathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2199-2205.
- ³⁵ Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Science* 2013;69:38-43.
- ³⁶ Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, et al. SLAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children. *Ital J Pediatr* 2018;44:147.
- ³⁷ Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555-562.
- ³⁸ Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59:809-820.
- ³⁹ Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007;62:1439-1444.
- ⁴⁰ Jurado-Palomo J, Cabanas R, Prior N, et al. Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:433.
- ⁴¹ Bocquet H, Bogot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-257.
- ⁴² Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) severity score: a useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:670-678.
- ⁴³ Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-272.
- ⁴⁴ Galli E, Neri I, Ricci G, et al. Consensus conference on clinical management of pediatric atopic dermatitis. *Ital J Pediatr* 2016;42:26.
- ⁴⁵ Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709.e1-9.
- ⁴⁶ Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol* 2011;21:385-391.
- ⁴⁷ Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-356.
- ⁴⁸ Truong K, Kelly S, Bayly A, et al. Successful mepolizumab treatment for DRESS-induced refractory eosinophilic myocarditis and concurrent thyroiditis. *BMJ Case Rep* 2021;14; e242240.
- ⁴⁹ Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol* 2016;152:1254-1257.
- ⁵⁰ Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Derm* 2012;148:543-544.
- ⁵¹ Marcus N, Smuel K, Almog M, et al. Successful intravenous immunoglobulin treatment in pediatric severe DRESS Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1238-1242.
- ⁵² Moling O, Tappeiner L, Piccin A, et al. Treatment of DIHS/ DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir—a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:CS57-62.
- ⁵³ Alexander T, Iglesia E, Park Y, et al. Severe DRESS syndrome managed with therapeutic plasma exchange. *Pediatrics* 2013;131:e945-e949.
- ⁵⁴ Chen YC, Chang CY, Cho YT, et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:459-465.
- ⁵⁵ Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* 2015;42:276-282.
- ⁵⁶ Lew TT, Creamer D, Mackenzie J, et al. Post-traumatic stress disorder following drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Br J Dermatol* 2015;172:836-837.
- ⁵⁷ Picard D, Vellar M, Janela B, et al. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:801-804.
- ⁵⁸ Aota N, Shiobara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. *Autoimmun Rev* 2009;8:488-494.
- ⁵⁹ Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:721-728.
- ⁶⁰ Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996-2011.



Il fegato e l'infezione da SARS-CoV-2

I bambini sono colpiti più raramente rispetto agli adulti da forme gravi di infezione da SARS-CoV-2, tuttavia, l'impatto sulla presentazione clinica e sull'esito di tale infezione di eventuali comorbidità, tra cui l'epatopatia cronica o il trapianto di fegato, è ancora scarsamente caratterizzato. Sebbene

il fegato non sia il principale bersaglio dell'infezione, il coinvolgimento epatico è stato comunque descritto sia nell'infezione acuta che nella *Pediatric Multi-inflammatory Syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS)* o *Multisystem Inflammatory Syndrome associated with Coronavirus Disease 2019 (MIS-C)*.

La presenza dei recettori ACE2 sulle cellule epiteliali biliari ed epatiche predispone il fegato al potenziale *targeting* da parte del virus. Il SARS-CoV-2 può causare danno epatico con effetto citopatico diretto ma è ormai risaputo che il danno è perlopiù indiretto cioè secondario a meccanismi immuno-mediati, alla risposta infiammatoria, a insulti ipossici o agli effetti tossici dei possibili trattamenti ^{1,2}.

Molteplici fattori concorrono alle nostre difficoltà nel definire con precisione l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 sul fegato, specialmente nei bambini. I marker di laboratorio di citolisi epatica e in misura ancora maggiore quelli di colestasi, sono raramente o solo parzialmente

Giuseppe Indolfi^{1,2}, Luisa Galli^{3,4}

¹ Epatologia Pediatrica, AOU Meyer; ² Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze;

³ Malattie Infettive, AOU Meyer; ⁴ Dipartimento di Scienza della Salute, Università degli Studi di Firenze
giuseppe.indolfi@meyer.it • luisa.galli@unifi.it

Conflitto di interessi
Giuseppe Indolfi dichiara nessun conflitto di interessi

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgato/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usato/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

riportati nelle coorti pediatriche. Inoltre, il riscontro negli adulti di livelli più elevati di aspartato transaminasi (AST) rispetto all'alanina aminotransferasi (ALT), spesso accompagnato da livelli elevati di creatina-chinasi e lattico-deidrogenasi, ha sollevato il sospetto che l'origine dell'ipertransaminasemia nel corso dell'infezione possa essere più spesso conseguenza del coinvolgimento muscolare che di quello epatico.

Con l'eccezione di alcuni casi sporadici di insufficienza epatica, l'entità del coinvolgimento epatico correlato a SARS-CoV-2 nei bambini sani è, solitamente, da lieve a moderato (con transaminasi da < 2 a 2-5 volte il valore normale). La gravità dell'epatopatia è correlata alla gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 e l'epatopatia grave (con transaminasi > 5 volte il valore normale), si osserva prevalentemente nei pazienti con shock o importante compromissione respiratoria ¹.

Nelle prime coorti pediatriche descritte, circa il 20% dei bambini presentava valori aumentati di AST e ALT ³. Successivamente, due studi che hanno incluso una coorte numericamente più significativa di, rispettivamente, 170 ⁴ e 100 ⁵ bambini, hanno mostrato l'incremento delle AST nel 50% e nel 20% dei pazienti arruolati e delle ALT nel 35% e nel 14%. Questi dati potrebbero non essere del tutto rappresentativi della situazione reale poiché le transaminasi e i test di funzionalità epatica erano stati riportati, in entrambi gli studi, solo in una piccola percentuale di pazienti. In una recente meta-analisi di 19 lavori che hanno incluso 3907 pazienti, l'incidenza cumulativa dell'aumento della transaminasi ALT è risultata 8% mentre quella dell'aumento della AST 15% ⁶.

A oggi, sono stati descritti in letteratura solo pochi casi di insufficienza epatica acuta in corso di infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica, alcuni con esito fatale, altri con necessità di ricorrere a trapianto di fegato. L'insufficienza epatica acuta è stata descritta in pazienti con infezione grave e disfunzione multiorgano sebbene non sia possibile ancora stabilire se e quali fattori possano influenzare in modo significativo il rischio.

L'INFEZIONE DA SARS-CoV-2 NEI BAMBINI CON EPATOPATIA CRONICA

I bambini con epatopatia cronica sono vulnerabili e considerati a potenziale rischio di infezione grave. Tra questi, in corso di infezione, il 50% presenta sintomi respiratori, il 47% febbre e il 18% è asintomatico. Nei bambini sottoposti a trapianto di fegato e con infezione da SARS-CoV-2 il 36% presenta sintomi respiratori, il 34% febbre e il 27% è asintomatico ⁷. Il rischio di ricovero in ambito ospedaliero è maggiore nei bambini con epatopatia cronica rispetto agli epatotrapiantati.

L'INFEZIONE NEI PAZIENTI TRAPIANTATI DI FEGATO O SOTTOPOSTI A TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Come precedentemente osservato nel corso delle epidemie da SARS-CoV-1 e MERS-CoV, la morbilità correlata all'infezione da SARS-CoV-2 è mediata più da risposte immunitarie esagerate che dal danno virale citopatico diretto. Anche se inizialmente c'è stata preoccupazione sulla possibile gravità dell'infezione nei pazienti immunocompromessi, studi che hanno coinvolto pazienti sottoposti a trapianto di fegato sia in età pediatrica che adulta non hanno mostrato esiti peggiori o aumento della mortalità in questo gruppo di pazienti. Il mantenimento di livelli invariati di immunosoppressione in soggetti sottoposti a trapianto di organo solido non si è associato a prognosi più grave dell'infezione. Gli inibitori della calcineurina hanno un potenziale ruolo nell'inibire la replicazione del coronavirus e dati provenienti dal registro europeo dei trapianti di fegato hanno dimostrato un'associazione tra utilizzo di tacrolimus e minor gravità dell'infezione da SARS-CoV-2 ^{8,9}.

Sia negli adulti che nei bambini con epatite cronica autoimmune il mantenimento della terapia immunosoppressiva in corso di infezione non si è associato a un incremento del rischio di malattia grave. D'altro canto, allo stesso modo, i bambini con immunosoppressione cronica per altre condizioni extraepatiche come le malattie infiammatorie intestinali, malattie reumatologiche e renali non hanno mostrato un aumento della letalità o del rischio di malattia grave rispetto ai bambini della stessa età senza patologie croniche.

Uno studio della *North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)* e della *Society for Pediatric Liver Transplant (SPLIT)* ha dimostrato che i soggetti in età pediatrica sottoposti a trapianto di fegato non sono a maggior rischio di infezione grave rispetto alla popolazione sana ⁷. Recenti dati europei, hanno descritto un *outcome* diverso con un maggior rischio di ospedalizzazione e di sviluppo di complicanze soprattutto nei pazienti con immunosoppressione combinata con tacrolimus, cortisone e micofenolato ¹⁰. Saranno necessari ulteriori dati per verificare il reale e possibile impatto dell'immunosoppressione sulla prognosi dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini epatotrapiantati o con patologia cronica ma, indipendentemente dalle possibili acquisizioni future, la presenza di un'epatopatia cronica con o senza terapia immunosoppressiva o di un trapianto di fegato rappresenta una netta indicazione alla vaccinazione anti-COVID-19.

SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA NEI BAMBINI

La MIS-C è una complicanza tardiva rara e grave dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica. Il coinvolgimento epatico nei pazienti con MIS-C è solitamente limitato a modesti aumenti delle transaminasi sieriche tuttavia, l'insufficienza epatica acuta è stata descritta nei pazienti con MIS-C e insufficienza multiorgano. L'incremento dei valori di transaminasi si verifica nel 24-83% dei pazienti con MIS-C, solitamente nella fase iniziale della sindrome e circa il 50% dei bambini con MIS-C presenta ipertransaminasemia persistente anche un mese dopo la dimissione. Nelle coorti descritte in letteratura l'ipertransaminasemia si associa a livelli di albumina più bassi, a coinvolgimento cardiovascolare e a quadri generali di gravità della malattia maggiore¹.

GESTIONE GENERALE

La gestione generale dell'infezione da SARS-CoV-2 nei bambini sottoposti a trapianto o con epatopatia cronica non differisce da quella dei bambini sani. Gli sforzi iniziali dovrebbero essere concentrati sulla prevenzione delle infezioni tramite la somministrazione del vaccino e attraverso le misure di controllo della diffusione dell'infezione. Ove possibile, la gestione domiciliare dell'infezione è preferibile ma la decisione di ricoverare il paziente dipende da molti fattori tra cui, in primis, la presentazione clinica, la presenza di fattori di rischio e la possibilità di monitoraggio e cure presso il domicilio. Nelle infezioni da SARS-CoV-2 lievi o moderate (rispettivamente senza o con segni clinici di polmonite) sono indicate solo terapie di supporto. In tutti i pazienti più gravi (con polmonite associata a tachipnea, ipossia, distress respiratorio, sepsi e shock settico) l'infezione richiede un approccio farmacologico associato al supporto respiratorio e/o emodinamico. L'indicazione all'utilizzo di antibiotici deve essere limitata ai pazienti con sospetto clinico di sovrainfezione batterica e mai in profilassi. Il remdesivir è raccomandato per i bambini ospedalizzati di età ≥ 12 anni con COVID-19 che presentano fattori di rischio per una malattia grave e hanno un bisogno emergente o crescente di ossigeno. Il remdesivir può anche essere preso in considerazione per altri bambini ospedalizzati di tutte le età con COVID-19 con distress respiratorio e ossigeno-dipendenza dopo attenta valutazione dello specialista in malattie infettive pediatriche. Non è raccomandato nei bambini/adolescenti con valori di ALT > 5 volte i valori normali. L'utilizzo del cortisone e in particolar modo del desametasone, è indicato per bambini con COVID-19 che richiedono ossigeno ad alto flusso, ventilazione non

invasiva, ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana.

Tra le strategie terapeutiche da utilizzare come profilassi di un decorso clinico sfavorevole nei pazienti potenzialmente a rischio sono attualmente disponibili anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2 (bamlanivimab/etesvimab, casirivimab/imdevimab, poco attivi sulla variante omicron, e sotrovimab) e antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir). Questi ultimi due non sono autorizzati in età < 18 anni. Peraltro, poiché dai dati della letteratura, il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti epatopatici, anche trapiantati, è generalmente favorevole, una recente consensus delle principali società scientifiche affiliate alla Società Italiana di Pediatria non raccomanda l'utilizzo di tali strategie profilattiche nei bambini/adolescenti con epatopatia, a meno che non concomitino altri fattori di rischio.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Nicastro E, Ebel NH, Kebar M, et al. *The impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 on children with liver diseases: a joint European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Society of Pediatric Liver Transplantation Position Paper. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74:159-170.
- ² Pegoraro F, Trapani S, Indolfi G. *Gastrointestinal, hepatic and pancreatic manifestations of COVID-19 in children. Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;101818.
- ³ Mansourian M, Ghandi Y, Habibi D, et al. *COVID-19 infection in children: a systematic review and meta-analysis of clinical features and laboratory findings. Arch Pediatr* 2021;28:242-248.
- ⁴ Lu X, Zhang L, Du H, et al. *SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med* 2020;382:1663-1665.
- ⁵ Parri N, Lenge M, Buonsenso D. *Children with COVID-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. N Engl J Med* 2020;383:187-190.
- ⁶ Wang J, Yuan X. *Digestive system symptoms and function in children with COVID-19: a meta-analysis. Medicine* 2021;100:e24897.
- ⁷ Kebar M, Ebel NH, Ng VL, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection in children with liver transplant and native liver disease: an international observational registry study. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72:807-814.
- ⁸ Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, et al. *Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. Virus Res* 2012;165:112-117.
- ⁹ Belli LS, Fonddevila C, Cortesi PA, et al. *Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with COVID-19: results from the ELITA/ELTR multi-center European study. Gastroenterology* 2021;160: 1151-63.e3.
- ¹⁰ Buescher G, Sebode M, Marjot T, et al. *SARS-CoV-2 in pediatric liver transplant recipients: the european experience. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74: e41-e42.



Il fegato e le vasculiti in pediatria

INTRODUZIONE

La vasculite è un processo infiammatorio a carico dei vasi sanguigni, che può determinare manifestazioni cliniche di diversa entità e localizzazione in base

Sandra Trapani¹, Valerio Maniscalco², Chiara Rubino¹, Gabriele Simonini³

¹ UO Pediatria Medica, AOU Meyer, Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze; ³ SOSa di Reumatologia, AOU Meyer, Dipartimento Neurofarba, Università degli Studi di Firenze
sandra.trapani@unifi.it

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

alla dimensione del vaso coinvolto e all'estensione del coinvolgimento. I criteri classificativi delle vasculiti pediatriche sono stati pubblicati nel 2008 dalle società scientifiche *European League Against Rheumatism* (EULAR), *Pediatric Rheumatology International Trials Organization* (PRINTO), *Pediatric Rheumatology European Society* (PRES)¹.

Tradizionalmente, le vasculiti vengono distinte in primitive e secondarie, queste ultime comprendenti le forme associate a malattia sistemica, tra cui il lupus eritematoso sistemico (LES), infezioni, farmaci e neoplasie. La diagnosi di vasculite può essere complessa per il pediatra in quanto i sintomi iniziali sono spesso aspecifici (come febbre, astenia, artro-mialgie diffuse) con decorso subacuto, associati a incremento degli indici di flogosi². Con la progressione del danno vascolare possono manifestarsi complicanze d'organo più suggestive della diagnosi di vasculite, come il rash purpurico o la glomerulonefrite. Nel sospetto di vasculite, un'accurata

anamnesi e un esame obiettivo completo sono di fondamentale importanza. In anamnesi occorre indagare in particolar modo la familiarità per autoimmunità, la storia di recenti infezioni o l'assunzione di farmaci. All'esame obiettivo, l'assenza di polsi periferici può evidenziare il coinvolgimento vascolare di un distretto; il riscontro di ipertensione può orientare verso vasculiti del distretto renale o polmonare e la differenza di pressione arteriosa tra gli arti superiori > 10 mmHg è evocativa di arterite di Takayasu; il riscontro di porpora, noduli, ulcere cutanee, livedo reticularis è suggestivo di una vasculite cutanea; infine una eventuale neuropatia periferica è descritta nella panarterite nodosa (PAN). Nel sospetto di vasculite, gli esami di laboratorio devono comprendere emocromo, indici di flogosi (velocità di eritrosedimentazione, proteina C reattiva), funzionalità epatica, renale ed esame urine; lo studio del complemento (C₃, C₄) e dell'autoimmunità sono da valutare in base all'orientamento diagnostico. In presenza di un forte sospetto clinico, le anomalie vascolari possono essere dimostrate con esami angioRMN/angioTC, utili soprattutto per dimostrare il coinvolgimento di vasi di grande e medio calibro. Il *gold standard* diagnostico, rimane comunque l'esame biptico, da riservare però a casi selezionati.

Mentre il coinvolgimento gastrointestinale è descritto, con frequenza variabile, in quasi tutte le vasculiti pediatriche, il coinvolgimento epatico è presente solo in alcune di queste. In particolare, l'interessamento epatico è descritto in modo significativo nella malattia di Kawasaki (MK), nella panarterite nodosa (PAN), in corso di deficit di adenosina deaminasi di tipo 2 (DADA2), nell'arterite di Takayasu, nella malattia di Behçet (MB) e nel LES. Nelle altre vasculiti pediatriche, tra cui la porpora di Schönlein-Henoch (PSH), l'interessamento epatico è raramente descritto. Talora le manifestazioni epatiche possono anche rappresentare l'esordio della vasculite sistemica e porre quindi il clinico in difficoltà diagnostica per cui, ancora una volta, si ribadisce la necessità di eseguire accuratamente anamnesi ed esame obiettivo per evidenziare eventuali elementi suggestivi di vasculite. In presenza di un quadro clinico con interessamento epatico, soprattutto se associato a febbre o a manifestazioni cutanee, le vasculiti devono essere tenute presenti nella diagnosi differenziale, una volta escluse cause più comuni come quelle infettive o tossiche. D'altra parte, bisogna tenere presente che alcune epatopatie, in primo luogo le epatiti virali, possono avere manifestazioni vasculitiche. Inoltre, numerosi farmaci utilizzati nel trattamento di condizioni reumatologiche, in particolare i farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), il methotrexate, l'azatioprina, i biologici *anti-*

tumor necrosis factor (TNF) alfa (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab) hanno un significativo rischio di danno epatico³. Obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere le caratteristiche dell'interessamento epatico nelle vasculiti pediatriche.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

La PSH, la più frequente vasculite in età pediatrica, è una vasculite leucocitoclastica che coinvolge i vasi di piccolo calibro. La prevalenza è di 3-17 casi/100.000; l'età media di presentazione è 6 anni con la maggior parte dei casi sotto i 10 anni di età. I criteri diagnostici della PSH sono la presenza di porpora palpabile prevalentemente agli arti inferiori associata ad almeno uno dolore addominale, artralgie/artrite, coinvolgimento renale (proteinuria o ematuria), istologia compatibile. Solo in caso di porpora con distribuzione atipica, è necessaria la conferma istologica⁴.

Il coinvolgimento epatobiliare è descritto raramente. In uno studio condotto su 225 soggetti affetti da PSH, viene riportato un incremento delle transaminasi sieriche e/o delle γ glutamil transpeptidasi (γ GT) e/o epatomegalia nel 9% dei pazienti, tutti andati incontro a normalizzazione dopo la terapia steroidea⁵. Un altro studio prospettico ha riportato una lieve alterazione delle transaminasi nel 10% dei pazienti, in assenza di anomalie ecografiche a carico del fegato e delle vie biliari, con remissione spontanea entro 4 settimane⁶. Tali lievi alterazioni della biologia epatica non sono con certezza attribuibili alla vasculite, ma potrebbero essere riconducibili a recenti episodi infettivi (spesso riportati in anamnesi e possibili *trigger* della vasculite) o all'uso di paracetamolo/FANS.

MALATTIA DI KAWASAKI

La MK è una vasculite sistemica dei vasi a medio calibro e rappresenta la seconda vasculite per ordine di frequenza in età pediatrica, nonché la principale causa di cardiopatia acquisita nei bambini dei paesi occidentali⁷. Coinvolge principalmente i bambini di età < 5 anni. La prevalenza in Italia è di 5.7/100.000 pazienti di età 0-14 anni, 14.7/100.000 pazienti di età 0-5 anni. La diagnosi di MK "completa" si basa sulla presenza di febbre da almeno 5 giorni, associata a 4 tra i seguenti 5 criteri: eruzione cutanea, mucosite, alterazioni delle estremità, congiuntivite, linfadenomegalia. Sono descritte anche delle forme "incomplete", in cui la febbre è associata a meno di 4 criteri diagnostici, e "atipiche", in cui all'esordio sono presenti manifestazioni cliniche non incluse nei criteri diagnostici⁸. La morbilità e mortalità della MK sono determinate dal coinvolgimento cardiovascolare durante la fase subacuta di malattia. Gli aneurismi coronarici sono la complicanza

più frequente, con un'incidenza del 25% nei casi non trattati, che si riduce al 3% nei casi adeguatamente trattati. Le forme incomplete e atipiche sembrano correlate a un più elevato rischio di aneurismi coronarici⁹. Le immunoglobuline per via endovenosa, associate all'acido acetilsalicilico per os, sono la prima linea di trattamento della MK. Nei casi non responsivi alla prima dose di immunoglobuline, è raccomandata una seconda somministrazione e, in caso di mancata risposta, corticosteroidi, infliximab, ciclosporina e anakinra sono le successive opzioni terapeutiche⁷.

Il coinvolgimento epatico nella MK è frequentemente descritto e varia da una modesta ipertransaminasemia a una epatite colestatica o idrope della colecisti e può verificarsi in qualunque fase di malattia. I casi di MK con interessamento epatico come sintomo d'esordio rientrano nelle forme atipiche.

I meccanismi patogenetici alla base dell'interessamento epatico nella MK sembrano essere principalmente legati a un coinvolgimento vasculitico-infiammatorio a carico di fegato e vie biliari. Nell'idrope della colecisti, tale coinvolgimento può essere associato a un'ostruzione delle vie biliari dovuta ad adenopatie addominali¹⁰. Altri meccanismi potenzialmente implicati sono la flogosi sistemica, lo scompenso cardiaco congestizio secondario alla miocardite, l'uso di FANS, e gli effetti mediati da tossine¹¹. Reperti compatibili con vasculite sono stati riscontrati a livello autoptico in 6 su 37 pazienti con KD. Altri reperti anatomopatologici riportati sono un infiltrato infiammatorio (principalmente di polimorfonucleati e eosinofili) negli spazi portali e nei sinusoidi, cellule di Kupffer edematose/iperplastiche, degenerazione adiposa e congestione vascolare; in microscopia elettronica sono stati evidenziati mitocondri giganti, possibile espressione di meccanismi di stress ossidativo, in un bambino con KD e colestatici.

Un incremento delle transaminasi sieriche e/o delle γ GT è descritto nel 40-60% dei casi di MK¹². La maggior parte dei pazienti presenta un incremento delle transaminasi di grado lieve (< 2 volte il limite superiore), mentre è molto raro un incremento significativo (> 10 volte il limite superiore). L'idrope della colecisti è di frequente associata alla MK: in uno studio taiwanese, tale complicanza è stata riscontrata all'ecografia addome nel 21% dei pazienti con MK¹³. Taddio et al. hanno evidenziato come la MK sia la seconda causa di colestatici associata a febbre dopo le infezioni virali in pazienti ricoverati in due ospedali pediatrici di terzo livello nel periodo 2003-2010¹⁴. Una dilatazione delle vie biliari extraepatiche è riportata in pochi casi in corso di MK; la dilatazione del dotto epatico comune è stata descritta in 4 bambini in fase acuta e in 3 bambini in fase subacuta di malattia,

sempre associata a ipertransaminasemia e colestatici agli esami di laboratorio solo nello studio di Morita et al.¹⁵. Solo un paziente ha necessitato del posizionamento di uno stent biliare, mentre gli altri sono andati incontro a risoluzione del quadro, sia dal punto di vista clinico che laboratoristico-strumentale.

Altrettanto rara in letteratura è la presentazione di MK con colestatici clinici e biochimici in assenza di alterazioni delle vie biliari all'imaging. Tale reperto è stato descritto in 6 casi, tutti con remissione del quadro di colestatici dopo la somministrazione della terapia con immunoglobuline per via endovenosa¹⁶. Un caso di insufficienza epatica fulminante in corso di MK è stato recentemente descritto da Anjani et al.¹⁷.

Benché i dati della letteratura al riguardo non siano ancora definitivi e univoci, la presenza di interessamento epatico nella MK appare correlata a una peggiore prognosi. Diversi studi documentano infatti una correlazione significativa tra l'alterazione degli indici di biologia epatica (in particolare, transaminasi, bilirubina e γ GT) e la mancata risposta alla somministrazione di immunoglobuline^{11,18,19}. Pertanto, il coinvolgimento epatico può riflettere l'entità della flogosi sistemica e la valutazione della biologia epatica in pazienti con MK può essere utile come *biomarker* del rischio di resistenza alle immunoglobuline. Anche l'ipoalbuminemia sembra essere un fattore prognostico negativo nella MK: tuttavia, tale reperto non sembra essere riconducibile a disfunzione epatica, ma piuttosto alla aumentata permeabilità capillare associata alla vasculite sistemica. In conclusione, il coinvolgimento epatico è frequentemente presente nella MK, sebbene di lieve entità nella maggior parte dei casi. In presenza di un significativo interessamento epatico, con ipertransaminasemia, colestatici clinici e biochimici o insufficienza epatica, sono indicati ulteriori approfondimenti diagnostici laboratoristici e strumentali per escludere concomitanti cause infettive, tossiche o anatomiche ostruttive. L'interessamento epatico può anche rappresentare la presentazione clinica della MK e quindi ritardare la diagnosi e l'inizio della terapia con immunoglobuline. Di fronte a un bambino con febbre persistente e ipertransaminasemia o colestatici, la MK deve essere considerata dal pediatra nella diagnosi differenziale, in presenza o meno degli altri criteri tipici della vasculite, per poter iniziare tempestivamente la terapia con immunoglobuline. D'altra parte, l'alterazione degli indici di biologia epatica si associa a un maggiore rischio di resistenza alla terapia di prima linea con immunoglobuline, quindi è importante che il pediatra e il reumatologo tengano presente sin dall'inizio la possibilità di intraprendere precocemente delle terapie di seconda linea.

PANARTERITE NODOSA

La PAN è una vasculite sistemica che colpisce i vasi di piccolo e medio calibro. L'esordio tipico della malattia avviene in età adulta, spesso associata a infezione da epatite B, mentre più rara è la presentazione di malattia in età pediatrica che presenta un'incidenza di 0,7 casi/milione con un picco tra 9-10 anni di età^{20, 21}. Grazie all'introduzione del vaccino per il virus dell'epatite B nei paesi occidentali, l'associazione con tale infezione è pressoché scomparsa nell'età pediatrica. La diagnosi si basa sul riscontro all'esame istologico di vasculite necrotizzante o sulla presenza allo studio angiografico di anomalie dei vasi di medio e piccolo calibro, in presenza di almeno una delle manifestazioni cliniche tipiche di malattia quali la vasculite cutanea (*livedo reticularis*, noduli sottocutanei, panniculite, ulcere digitali), l'ipertensione arteriosa, la neuropatia periferica, l'interessamento renale e la presenza di mialgie²². Il processo infiammatorio cronico a carico delle pareti dei vasi determina la formazione di microaneurismi e stenosi che possono localizzarsi in qualsiasi distretto vascolare. In età pediatrica le localizzazioni più frequenti sono quella cutanea, renale e gastrointestinale²¹.

Il coinvolgimento epatico è descritto in una percentuale molto variabile (16-56%) di pazienti e solitamente risulta asintomatico. Tuttavia, in alcuni casi può dare segni di sé e portare alla formazione di noduli rigenerativi epatici, atrofia lobare o emorragia. Solo in pochi *case reports* sono descritte le complicanze epatiche di PAN in età pediatrica; fra le principali sono riportate colecistite, epatite colestasica ed ematomi multipli viscerali compresi a livello epatico²³⁻²⁵.

Il trattamento si basa principalmente sui corticosteroidi, ma diversi immunosoppressori sono utilizzati sia come farmaci di secondo livello in caso di mancata risposta alla terapia steroidea, sia come risparmiatori di cortisone.

DEFICIT DI ADENOSINA DEAMINASI DI TIPO 2 (DADA2)

Il DADA2 è una malattia auto-infiammatoria descritta per la prima volta nel 2014 e causata dalla mutazione del gene *Cat Eye Syndrome Chromosome Region Candidate 1* (CECR1). Si caratterizza per un esordio precoce di vasculite con febbre, stroke, epatosplenomegalia, interessamento cutaneo, neuropatia periferica e deficit immunitario^{26, 27}. Le caratteristiche istologiche e cliniche ricordano quelle del PAN, pertanto in pazienti con esordio precoce di vasculite sistemica, soprattutto se accompagnati da insorgenza di stroke in giovane età e da familiarità per vasculite, è importante porre il sospetto di DADA2 e approfondire le indagini tramite la ricerca di mutazioni del gene CECR1.

Il coinvolgimento epatico è una delle manifestazioni più frequenti di malattia. La presenza di epatomegalia è descritta nel 16-27% dei pazienti, mentre oltre un terzo (36%) mostra un rialzo degli indici di citolisi epatica²⁸. L'infiammazione cronica a carico delle pareti dei vasi epatici può portare inoltre alla formazione di microaneurismi e stenosi che concorrono allo sviluppo di ipertensione portale, sclerosi epatoportale e alla formazione di noduli rigenerativi epatici²⁹. Il cardine della terapia è rappresentato dall'utilizzo di etanercept, inibitore dell'anti-TNF α , efficace nel trattare l'infiammazione sistemica e prevenire lo sviluppo di complicanze cerebrovascolari³⁰.

ARTERITE DI TAKAYASU

L'arterite di Takayasu è una vasculite sistemica che colpisce i vasi di grosso calibro, quali l'aorta e le sue diramazioni. Il processo flogistico cronico determina la stenosi dei vasi con conseguente ridotto afflusso ematico dei tessuti a valle. La diagnosi si basa sul riscontro di alterazioni angiografiche associate ad almeno un criterio clinico-laboratoristico fra i seguenti: differenza di pressione arteriosa fra due arti (> 10 mmHg), soffi arteriosi a livello dell'aorta o dei suoi rami, claudicatio o riduzione/assenza dei polsi periferici, ipertensione arteriosa (> 95° percentile per età), incremento degli indici di flogosi¹. L'esordio è tipico dell'età adolescenziale con un'incidenza annuale stimata in età pediatrica di 0,04 su 100.000 bambini. I distretti vascolari più colpiti sono le arterie succlavie, renali e le carotidi, il cui interessamento è responsabile dell'insorgenza di cefalea, vertigini, dolore addominale, claudicatio e perdita di peso. Occasionali i casi in letteratura che descrivono il coinvolgimento epatico in età pediatrica o giovane adulta: un bambino di 9 anni con ipertransaminasemia e ipertensione portale; due ragazze, di 18 e 20 anni, con epatomegalia e colestasi e la cui biopsia epatica evidenziava la presenza di dilatazione dei sinusoidi epatici³²; un ragazzo di 17 anni con epatomegalia, incremento delle γ GT e della fosfatasi alcalina e la cui la biopsia epatica mostrava segni aspecifici di epatite³³. Il trattamento in questi casi si basa sull'utilizzo di farmaci corticosteroidi ad alto dosaggio e di immunosoppressori, in particolare l'azatioprina e la ciclofosfamida.

MALATTIA DI BEHÇET

La MB è una malattia infiammatoria multisistemica, considerata sia una condizione vasculitica che auto-infiammatoria. In merito alle caratteristiche della MB come vasculite, questa coinvolge vasi di calibro variabile, sia arteriosi che venosi. L'età di insorgenza è tipicamente quella giovane adulta (25-30 anni) ma

il 4-26% dei casi esordisce in età pediatrica, senza differenze significative tra i due sessi ³⁴. Pur essendo una condizione a patogenesi multifattoriale, è nota la sua associazione con l'HLA-B51. In Italia, la prevalenza è variabile tra 15,9 e 3,8 casi/100.000; la prevalenza è più elevata nell'Italia meridionale, probabilmente perché tale area era parte della "Via della Seta" in cui la MB è più frequente. I criteri diagnostici della MB pediatrica sono stati definiti nel 2015 da una *consensus* internazionale e richiedono la presenza di almeno 3 tra i seguenti: aftosi orale, ricorrente (almeno 3 episodi/anno), aftosi genitale, lesioni cutanee (follicolite, lesioni acneiformi, eritema nodoso), manifestazioni oculari (uveite, vasculite retinica), manifestazioni neurologiche (a eccezione di cefalea isolata), manifestazioni vascolari (trombosi venosa o arteriosa, aneurismi arteriosi) ³⁵.

Il coinvolgimento gastrointestinale, descritto nel 10-40% dei casi di MB, sembra essere più frequente in età pediatrica e pone dei problemi nella diagnosi differenziale con le malattie infiammatorie croniche intestinali, in particolare la malattia di Crohn.

Il coinvolgimento epatico nella MB è raramente descritto in pazienti adulti e non ben caratterizzato in età pediatrica. La più frequente modalità di presentazione dell'interessamento epatico nella MB è rappresentata dalla sindrome di Budd-Chiari, condizione dovuta all'ostruzione dell'efflusso venoso epatico a qualsiasi livello. Il meccanismo patogenetico alla base è la trombosi venosa secondaria a danno endoteliale da vasculite ³⁶. La sua prevalenza riportata nella MB in età adulta è dell'1,3-3,2%; la frequenza in età pediatrica non è nota, comunque il 5-20% dei bambini con MB ha un interessamento vascolare ³⁴. Le manifestazioni cliniche della sindrome di Budd-Chiari possono essere dolore addominale, epatosplenomegalia e ascite, variabilmente associati. La presentazione clinica può essere acuta, subacuta o cronica e le forme acute sono quelle a prognosi peggiore. Oltre che alla trombosi delle vene sovra epatiche, la MB può raramente associarsi anche a trombosi portale o della cava inferiore.

Altre complicanze epatiche della MB descritte negli adulti sono la formazione di ascessi epatici asettici e la colangite sclerosante. In età pediatrica, Lim et al. hanno descritto il caso di un bambino di 5 anni con MB e ascessi splenici asettici ³⁷.

Pertanto, il coinvolgimento epatico nella MB in età pediatrica non è ben caratterizzato. Tuttavia, data la percentuale non trascurabile di bambini con coinvolgimento vascolare, occorre tenere presente la possibilità di temibili complicanze trombotiche epatiche, come la sindrome di Budd-Chiari.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il LES è una malattia infiammatoria autoimmune sistemica che si caratterizza per la presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro numerosi determinanti antigenici nucleari tra cui il DNA nativo. L'esordio in età pediatrica, definito dall'insorgenza di malattia prima dei 16 anni, rappresenta il 15-20% dei casi totali di LES. La prevalenza e l'incidenza stimate sono rispettivamente di 0,3-0,9 su 100.000 bambini/anno e 3,3-24 su 100.000 bambini ^{38,39}. La malattia in età pediatrica è caratterizzata da uno spettro di manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle dell'adulto, ma con alcune peculiarità: l'esordio di malattia è più aggressivo, è più frequente il coinvolgimento renale, neurologico ed ematologico, il decorso di malattia è più severo con maggiore necessità di ricorso a farmaci immunomodulanti e corticosteroidi ^{38,39}. Tra i criteri classificativi di LES stilati dall'*American College of Rheumatology* e dall'EULAR nel 2019 non è presente il coinvolgimento epatico, nonostante questo sia presente quasi nel 60% dei pazienti ⁴⁰. Lo spettro delle cause responsabili di alterazioni a carico del fegato nel LES è ampio: la causa più frequente è rappresentata dai farmaci (tra i più epatotossici riconosciamo il methotrexate, l'azatioprina, i FANS e la ciclofosfamide), seguita dalla presenza di infezioni concomitanti da virus epatotropi. Tuttavia, il maggior impatto dal punto di vista prognostico e terapeutico è ascrivibile al danno epatico immunomediato. Sono due le principali forme di epatopatia su base autoimmune: l'epatite lupica, definita come danno del parenchima epatico associato al LES, e l'epatite autoimmune la cui definizione è data da specifici criteri diagnostici, quali l'incremento delle transaminasi, l'ipergammaglobulinemia, la presenza di autoanticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) o anti-microsomi epatici di tipo 1 (LKM-1) e il riscontro istologico di un quadro di epatite interfaccia ⁴¹. Il coinvolgimento epatico in pazienti pediatrici affetti da LES è stato descritto sia in singoli *case reports* sia in ampie coorti. L'esordio di malattia è tipico dell'età adolescenziale, solitamente precedente o concomitante all'esordio di LES, con una prevalenza stimata dell'1-10% ^{42,43}. La prevalenza di epatite lupica nella popolazione adulta si attesta fra il 3 e il 24,5%, mentre nella popolazione pediatrica non è nota ⁴⁴. Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di epatite lupica ed epatite autoimmune sono nella maggior parte dei casi sovrapponibili; tuttavia, alcune peculiarità istologiche e del quadro autoanticorpale permettono di distinguerle. Entrambe le condizioni si contraddistinguono per un esordio subacuto con manifestazioni cliniche lievi (epatomegalia, più raramente ittero e splenomegalia) e un incremento dei valori di transaminasi. Dal punto di vista autoanticorpale, l'epatite lupica si associa alla presenza

di anticorpi anti-ribosoma-P, mentre i pazienti con epatite autoimmune presentano autoanticorpi ASMA e LKM-1. A livello istologico, il riscontro di epatite lobulare, necrosi degli epatociti, infiltrato adipocitario è tipico dell'epatite lupica mentre la presenza di epatite d'interfaccia con infiltrato linfocitario è patognomonica dell'epatite autoimmune^{45,46}. Dal punto di vista prognostico, l'epatite autoimmune non trattata può essere responsabile dello sviluppo di un danno epatico severo⁴⁷. Il trattamento si basa sull'utilizzo di corticosteroidi ad alte dosi solitamente associato a farmaci immunosoppressori di cui l'azatioprina è il farmaco di prima linea⁴¹. Non esistono invece linee guida per il trattamento dell'epatite lupica che solitamente è trattata con farmaci corticosteroidi ed eventualmente immunosoppressori, in caso di segni di progressione del danno epatico⁴⁸.

Pertanto, in pazienti affetti da LES in presenza di segni di epatopatia, è fondamentale escludere un danno da farmaci e la presenza di concomitanti infezioni da virus epatotropi. Successivamente, la ricerca di autoanticorpi ed eventuale biopsia, risultano dirimenti per la diagnosi differenziale tra epatite autoimmune ed epatite lupica. La tempestiva diagnosi e il precoce trattamento sono fondamentali per prevenire la progressione del danno epatico e ottenere un miglioramento prognostico in questi pazienti.

CONCLUSIONI

Il percorso diagnostico che porta alla diagnosi di vasculite è spesso complesso. Le manifestazioni cliniche sono spesso aspecifiche e coinvolgono più apparati, non vi sono esami di laboratorio specifici e le procedure diagnostiche sono spesso di tipo invasivo. Nell'iter diagnostico è di fondamentale importanza considerare la presenza di altre cause di sintomatologia sistemica, come i processi infettivi e neoplastici. A tale scopo sono necessari una corretta anamnesi e uno scrupoloso esame obiettivo, oltre all'esecuzione di indagini di primo livello (comprensivi di emocromo, indici di flogosi, indici di funzionalità renale ed epatica, esame chimico-fisico delle urine) e di secondo livello (esami strumentali, assetto autoanticorpale e livelli di complemento). Le indagini di terzo livello devono essere mirate sia alla diagnosi di malattia, ma anche a studiarne le caratteristiche e in particolare l'interessamento sistemico. A questo scopo è fondamentale un inquadramento multidisciplinare che comprenda anche una valutazione specialistica, a seconda delle caratteristiche del singolo paziente e del peculiare coinvolgimento d'organo. Il coinvolgimento epatico, sebbene nella popolazione pediatrica sia meno studiato e descritto rispetto all'adulto, è presente in tutti i tipi di vasculite sistemica. Il danno epatico può essere

causato dal processo infiammatorio cronico a carico dei vasi come nella MK, nel MB, nella PAN, nell'arterite di Takayasu o nel DADA2, oppure essere secondario all'insorgenza di meccanismi autoimmunitari diretti contro gli epatociti come nei pazienti affetti da LES. Oltre alle vasculiti precedentemente descritte, il coinvolgimento epatico è presente in altre forme di vasculiti sistemiche come le vasculiti ANCA-associate, seppur non siano descritti casi pediatrici. Pertanto, in pazienti con vasculite sistemica, anche in assenza di segni e sintomi suggestivi di epatopatia, è fondamentale un monitoraggio sia clinico che ematochimico routinario. In presenza di segni suggestivi di tale coinvolgimento, è importante escludere le cause più comuni di epatopatia quali le cause infettive e tossiche.

Una volta accertato l'interessamento epatico di malattia, la sua caratterizzazione risulta di primaria importanza, non soltanto per un fine meramente diagnostico, ma anche da un punto di vista prognostico e terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-941.
- ² Weiss PF. Pediatric vasculitis. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:407-423.
- ³ Gebreselassie A, Aduli F, Howell CD. Rheumatologic diseases and the liver. *Clin Liver Dis* 2019;23:247-261.
- ⁴ Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- ⁵ Chao HC, Kong MS, Lin SJ. Hepatobiliary involvement of Henoch-Schönlein purpura in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2000;4:63-68.
- ⁶ Rosti G, Milani GP, Laicini EA, et al. Liver chemistry in new-onset Henoch-Schönlein syndrome. *Ital J Pediatr* 2017;43:85.
- ⁷ McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e927-999.
- ⁸ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.
- ⁹ Giannouli G, Tzoumaka-Bakoula C, Kopsidas I, et al. Epidemiology and risk factors for coronary artery abnormalities in children with complete and incomplete Kawasaki disease during a 10-year period. *Pediatr Cardiol* 2013;34:1476-1481.
- ¹⁰ Colomba C, La Placa S, Saporito L, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2018;202:186-193.
- ¹¹ Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, et al. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:141-144.

- ¹² Ren Y, Zhang C, Xu X, et al. A case report of atypical Kawasaki disease presented with severe elevated transaminases and literature review. *BMC Infect Dis* 2021;21:415.
- ¹³ Chen C-J, Huang F-C, Tiao M-M, et al. Sonographic gallbladder abnormality is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Sci World J* 2012;2012:485758.
- ¹⁴ Taddio A, Pellegrin MC, Centenari C, et al. Acute febrile cholestatic jaundice in children: keep in mind Kawasaki disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:380-383.
- ¹⁵ Morita A, Imagawa K, Ishiodori T, et al. Kawasaki disease with dilatation of the common bile duct: a case report and review of literature. *Int J Rheum Dis* 2021;24:1325-1330.
- ¹⁶ Pratap K, Gardner LS, Gillis D, et al. Hepatic predominant presentation of Kawasaki disease in adolescence case report and review of literature. *BMC Gastroenterol* 2020;20:352.
- ¹⁷ Anjani G, Deglurkar R, Pilia RK, et al. Fulminant acute liver failure as an unusual presentation of Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 2021;50:327-329.
- ¹⁸ Han RK, Silverman ED, Newman A, et al. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:694-699.
- ¹⁹ Liu L, Yin W, Wang R, et al. The prognostic role of abnormal liver function in IVIG unresponsiveness in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2016;65:161-168.
- ²⁰ Eleftheriou D, Dillon MJ, Tullus K, et al. Systemic polyarteritis nodosa in the young: a single-center experience over thirty-two years. *Arthritis Rheum* 2013;65:2476-2485.
- ²¹ Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004;145:517-522.
- ²² Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2010;69:798-806.
- ²³ Oğuzkurt P, Akçören Z, Kale G, et al. Polyarteritis nodosa involving the hepatobiliary system in an eight-year-old girl with a previous diagnosis of familial Mediterranean fever. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:145-147.
- ²⁴ Park HJ, Choi YJ, Kim JE, et al. Successful treatment of pediatric systemic polyarteritis nodosa with cholestatic hepatitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:122-124.
- ²⁵ Baysun S, Demircin G, Erdogan O, et al. Multiple visceral hematomas in a child with familial Mediterranean fever: polyarteritis nodosa. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1233, 1235-1237.
- ²⁶ Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014;370:911-920.
- ²⁷ Kendall JL, Springer JM. The many faces of a monogenic autoinflammatory disease: adenosine deaminase 2 deficiency. *Curr Rheumatol Rep* 2020;22:64.
- ²⁸ Schepp J, Proietti M, Frede N, et al. Screening of 181 patients with antibody deficiency for deficiency of adenosine deaminase 2 sheds new light on the disease in adulthood. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1689-1700.
- ²⁹ Springer JM, Gierer SA, Jiang H, et al. Deficiency of adenosine deaminase 2 in adult siblings: many years of a misdiagnosed disease with severe consequences. *Front Immunol* 2018;9:1361.
- ³⁰ Ombrello AK, Qin J, Hoffmann PM, et al. Treatment strategies for deficiency of adenosine deaminase 2. *N Engl J Med* 2019;380:1582-1584.
- ³¹ Herrera CN, Tomala-Haz JE. Portal hypertension: an uncommon clinical manifestation of Takayasu arteritis in a 9-year-old child. *Open Access Rheumatol* 2016;8:115-118.
- ³² Durant C, Martin J, Hervier B, et al. Takayasu arteritis associated with hepatic sinusoidal dilatation. *Ann Hepatol* 2011;10:559-561.
- ³³ Yotsuyanagi H, Chikatsu N, Kaneko Y, et al. Takayasu's arteritis in prepulseless stage manifesting lymph node swelling and hepatosplenomegaly. *Intern Med* 1995;34:455-459.
- ³⁴ Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, et al. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:84.
- ³⁵ Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis* 2016;75:958-964.
- ³⁶ Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol* 2015;21:3801-3812.
- ³⁷ Lim KI, Yang DH, Ryoo E. Behçet's disease with multiple splenic abscesses in a child. *Intest Res* 2017;15:422-428.
- ³⁸ Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:907-910.
- ³⁹ Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol* 2019;209:108274.
- ⁴⁰ Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:S14-17.
- ⁴¹ Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:345-360.
- ⁴² Irving KS, Sen D, Tabir H, et al. A comparison of autoimmune liver disease in juvenile and adult populations with systemic lupus erythematosus—a retrospective review of cases. *Rheumatology* 2007;46:1171-1173.
- ⁴³ Deen MEJ, Porta G, Fiorot FJ, et al. Autoimmune hepatitis and juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:747-751.
- ⁴⁴ Zheng RH, Wang JH, Wang SB, et al. Clinical and immunopathological features of patients with lupus hepatitis. *Chin Med J* 2013;126:260-266.
- ⁴⁵ Takahashi A, Abe K, Saito R, et al. Liver dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2013;52:1461-145.
- ⁴⁶ Ohira H, Takiguchi J, Rai T, et al. High frequency of anti-ribosomal P antibody in patients with systemic lupus erythematosus-associated hepatitis. *Hepatol Res* 2004;28:137-139.
- ⁴⁷ Lai WT, Cho WH, Eng HL, et al. Overlap syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in children: a case report and literature review. *Front Pediatr* 2019;7:310.
- ⁴⁸ Piga M, Vacca A, Porru G, et al. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: incidence, clinical course and outcome of lupus hepatitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:504-510.



Le manifestazioni epatobiliari delle malattie infiammatorie croniche intestinali nel bambino

Paolo Lionetti

SOC Gastroenterologia e Nutrizione, AOU Meyer,
Dipartimento Neurofarba, Università di Firenze
paolo.lionetti@unifi.it

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access
L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usato/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Sebbene nell'adulto numerosi siano gli studi effettuati sulla compromissione epatobiliare, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) le indagini che riguardano la popolazione pediatrica sono scarse.

Fino al 40% dei pazienti pediatrici con una MICI presentano un aumento degli enzimi epatici. È stato riportato che dopo un mese dalla diagnosi di MICI la probabilità di sviluppo di elevazione degli enzimi epatici

(ALT, AST e/o GGT) è del 16% e questa prevalenza sale al 58% dopo 150 mesi di follow-up.

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA

La colangite sclerosante primitiva (PSC) è una malattia epatica cronica caratterizzata da stenosi multifocale dei dotti biliari dovuta a una progressiva infiammazione e fibrosi. La maggior parte dei pazienti con PSC (dal 76 al 90%) ha una MICI e più frequentemente una retto-colite ulcerosa (RCU). La patogenesi è multifattoriale e include indubbiamente una predisposizione genetica, una modificazione del microbiota e un alterato metabolismo degli acidi biliari.

Nelle statistiche pediatriche la prevalenza di sviluppo di una PSC in corso di MICI è variabile. È stata riportata una frequenza del 9,9% dei casi di RCU e dello 0,6% dei casi di malattia di Crohn (CD).

Nell'adulto recenti statistiche riportano una prevalenza della PSC che varia dallo 0,76 al 5,4% dei casi di RCU e dall'1,2 al 3,4% dei casi di CD. È presente una maggiore prevalenza nei maschi. I pazienti con RCU con PSC associata hanno più frequentemente una pancolite, risparmio del retto e una ileite da reflusso (*backwash ileitis*). In aggiunta i pazienti con RCU e PSC sono a rischio elevato di sviluppare un carcinoma colo-rettale (CRC).

Nel bambino è più comune comunque lo sviluppo precoce di una malattia epatica severa piuttosto che di cancro del colon.

In uno studio coreano a lungo termine su 13 bambini con RCU e PSC, 2 hanno sviluppato una malattia epatica severa che ha necessitato di trapianto di fegato e 2 un cancro del retto, mentre nessuno ha sviluppato un colangio-carcinoma.

Le linee guida americane raccomandano lo screening annuale del cancro colo-rettale tramite colonscopia in tutti i pazienti con PSC e RCU.

Nei pazienti pediatriche la presenza di una PSC associata a MICI è comunque causa di elevata morbilità e mortalità. È stato riportato che un bambino con RCU presenta approssimativamente il 5% di probabilità di sviluppare una PSC o una colangite sclerosante autoimmune e il 3% di probabilità di trapianto epatico e malattia epatica complicata nei cinque anni successivi alla diagnosi.

Attualmente non esistono linee guida per lo screening del cancro colo-rettale in età pediatrica. È importante evidenziare il fatto che la PSC può essere diagnosticata prima della RCU e si può sviluppare anche in pazienti operati di colectomia.

La colangio RM è lo studio di immagine più appropriato

per la diagnosi di PSC nel bambino. Vie biliari irregolari con zone di restringimento e dilatazione dei dotti biliari sono tipiche della PSC. Il danno epatico può progredire verso la cirrosi e portare al trapianto di fegato.

Recentemente uno studio multicentrico europeo sul cancro e mortalità nelle MICI pediatriche ha evidenziato alcuni casi di cancro colo-rettale associato a MICI. L'utilizzo dell'acido urso-desossicolico viene raccomandato nei pazienti adulti a un dosaggio di 10-15 mg/kg al giorno. Il trattamento con vancomicina orale per 12 settimane sembra essere efficace al fine di ridurre o normalizzare gli enzimi epatici.

EPATITE AUTOIMMUNE

L'epatite autoimmune si può associare a una MICI. È caratterizzata da un aumento delle transaminasi, la cosiddetta epatite alla interfaccia cioè un denso infiltrato costituito da cellule infiammatorie, soprattutto plasmacellule, che tendono a invadere il parenchima circostante alla biopsia epatica, elevazione della concentrazione delle IgG e una sierologia anticorpale specifica.

La frequenza dell'associazione è variabile a seconda delle casistiche dallo 0,6 all'1,6%. In una casistica di epatiti autoimmuni, il 18% presentava associata una MICI. Non è noto se il decorso dell'epatite autoimmune differisca in base all'associazione o meno con una MICI. Sembra che nell'adulto la risposta alla terapia sia migliore nei pazienti con CU ed epatite autoimmune rispetto a quelli che presentano una PSC o una colangite autoimmune. Un'epatite autoimmune si può sviluppare in corso di terapia anti-TNF α , ma allo stesso tempo questa terapia si è dimostrata efficace in pazienti con MICI sia con PSC che con epatite autoimmune.

COLANGITE SCLEROSANTE AUTOIMMUNE

Spesso è difficile la distinzione fra PSC, epatite autoimmune e colangite sclerosante autoimmune (ASC). Quest'ultima presenta spesso i criteri diagnostici sia della PSC che dell'epatite autoimmune. La frequenza dell'ASC varia dal 2,3% dei casi di colite ulcerosa allo 0,9% dei casi di CD. In una casistica di ASC è stata riportata una presenza MICI associata del 44%. Spesso le MICI, quando associate a una ASC, sono refrattarie al trattamento e necessitano di una terapia più aggressiva fin dall'inizio della condizione.

LITIASI BILIARE

È presente un'associazione fra MICI e colelitiasi. Nel bambino la prevalenza riportata è del 2,3%, mentre

nell'adulto è più elevata: 11-34% dei pazienti sia con CU che con CD, che sembra non essere più elevata rispetto alla popolazione generale. Tuttavia la colecistite cronica sembra essere maggiormente presente nei pazienti con una MICI rispetto alla popolazione generale. È nota l'associazione di colelitiasi con le resezioni intestinali. Altri fattori di rischio sono costituiti dalla nutrizione parenterale, modificazione della composizione della bile e difficoltà di svuotamento della cistifellea dopo interventi chirurgici sull'addome.

DANNO EPATICO DA FARMACI

È nota l'epato-tossicità dei farmaci utilizzati nel trattamento delle MICI. L'uso del metotrexate (MTX) nei bambini con CD può essere associato a elevazione degli enzimi epatici, più raramente con fibrosi severa e cirrosi. In una metanalisi sulla prevalenza di epatotossicità in pazienti pediatrici con una MICI trattati con MTX, un aumento degli enzimi epatici è stato riportato nel 10,2% con necessità di riduzione del dosaggio del farmaco nel 6,4% dei casi e di sospensione del trattamento nel 4,5% dei casi. Analogamente, in uno studio multicentrico nel 39% dei casi di CD trattata con MTX è stato riscontrato un aumento delle transaminasi con necessità di sospensione o riduzione del dosaggio nel 18% dei casi. Anche il trattamento con il farmaco biologico anti-TNF α infliximab può portare a un aumento delle transaminasi con un meccanismo probabilmente di tipo idiosincrasico. In aggiunta, il trattamento anti-TNF α può causare la riattivazione di un'epatite B specie quando viene utilizzato in combinazione con immunomodulatori. Per questo motivo è raccomandato lo screening per l'epatite B prima di iniziare il trattamento e la vaccinazione in caso di sieronegatività. La sulfasalazina può causare danno epato-cellulare e colestasi in una percentuale variabile dallo 0,4 al 2,9% dei pazienti adulti e più raramente nel bambino. Sia nel bambino che nell'adulto l'uso della mesalazina è risultata decisamente meno gravata da questo effetto collaterale. L'azatioprina anche in età pediatrica il farmaco immunosoppressore più utilizzato nel trattamento delle MICI viene trasformata a livello epatico nel suo metabolita 6-mercaptopurina e quindi nei nucleotidi della 6-tioguanina. Questo farmaco può essere causa di epatotossicità. Si calcola che dall'1,4 al 7% dei casi trattati presentino danno epatico e circa la metà dei pazienti in trattamento presentino inizialmente un aumento transitorio delle transaminasi che si risolve spontaneamente. In presenza di colestasi è consigliato sospendere immediatamente il farmaco. Per tale motivo e per la possibile insorgenza

di leucopenia, quando si inizia un trattamento con azatioprina è necessario effettuare il dosaggio degli enzimi epatici ogni 10 giorni nel primo mese di trattamento e quindi ogni 3 mesi. La terapia steroidea, infine, interferendo con il metabolismo lipidico può essere causa di steatosi epatica.

CONCLUSIONI

La presenza di elevazione delle transaminasi in corso di MICI necessita sempre di un'indagine al fine di appurarne le cause. Le più frequenti sono la PSC e l'ASC che sono gravate dalla necessità nel tempo di un trapianto epatico. In assenza di queste condizioni la causa più comune di danno epatico in corso di MICI sono i farmaci o in alternativa un'infezione intestinale non controllata. È raccomandato lo screening per l'epatite B prima di intraprendere una terapia anti-TNF α , in quanto il trattamento può essere causa di una sua riattivazione.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Amos RS, Pullar T, Bax DE, et al. Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: toxicity in 774 patients monitored for one to 11 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:420-423.
- Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:417-420.
- Boyer DL, Li BU, Fyda JN, et al. Sulfasalazine-induced hepatotoxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:528-532.
- Cohen S, Kpplan M, Gottlieb L, et al. Liver disease and gallstones in regional enteritis. *Gastroenterology* 1971;60:237-245.
- D'Agata ID, Vanounou T, Seidman E. Mesalamine in pediatric inflammatory bowel disease: a 10-year experience. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:229-235.
- Deneau M, Jensen MK, Holmen J, et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology* 2013;58:1392-1400.
- Deneau MR, El-Matary W, Valentino PL, et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multi-center, international collaboration. *Hepatology* 2017;66:518-527.
- Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J, et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:140-145.
- Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP, et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3-15.
- Goyal A, Hyams JS, Lerer T, et al. Liver enzyme elevations within 3 months of diagnosis of inflammatory bowel disease and likelihood of liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:321-323.
- Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/

- sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. Hepatology* 2001;33:544-553.
- Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:7-21.
- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:63-68.
- Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, et al. Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 2013;19:1065-1077.
- Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, et al. Early onset of ulcerative colitis: long-term follow-up with special reference to colorectal cancer and primary sclerosing cholangitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:534-538.
- Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-659; quiz 60.
- Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-96.
- Mendes FD, Levy C, Enders FB, et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344-350.
- Pusateri AJ, Kim SC, Dotson JL, et al. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:592-597.
- Riley TR, Schoen RE, Lee RG, et al. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:279-282.
- Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56: 48-54.
- Trivedi PJ, Chapman RW. PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:420-436.
- Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Hepatol* 2014;6:178-187.
- Valentino PL, Church PC, Shah PS, et al. Hepatotoxicity caused by methotrexate therapy in children with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:47-59.
- Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988- 1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013;162:496-500.e1.
- Yoon J, Oh SH, Kim HJ, et al. Primary sclerosing cholangitis with inflammatory bowel disease in Korean children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2015;18:268-275.



Calcolosi della colecisti in età pediatrica

DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Con calcolosi della colecisti si definisce una condizione patologica associata alla presenza di calcoli all'interno della colecisti: tale condizione può essere asintomatica o evolvere nell'esacerbazione di sintomi associati alla sola presenza dei calcoli o da complicanze a essi correlati ¹.

Kejd Bici, Chiara Grimaldi, Antonino Morabito

Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze
kejd.bici@meyer.it

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

A differenza della popolazione adulta in cui si stima un'incidenza intorno al 10-20% ², la sua incidenza nella popolazione pediatrica è rara. Negli ultimi decenni si è comunque assistito a un aumento della sua incidenza, per lo più legato all'incremento dei fattori di rischio, quali diabete e obesità, e a un uso più esteso e una maggiore sensibilità dell'ecografia addominale. Quindi, se negli anni '90 le percentuali erano stimate intorno allo 0,13-0,22%, gli ultimi studi riportano un aumento della stessa fino a circa 1,4-4% ^{3,4}.

Non sono state dimostrate differenze significative di genere, sebbene sembri essere più frequente nel sesso femminile in età post-puberale ⁵.

FISIOPATOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO ED EZIOLOGIA

La bile è composta principalmente da acqua e percentuali precise di bilirubina, fosfolipidi, colesterolo e bicarbonato: lo squilibrio delle loro concentrazioni associate alla stasi

della bile all'interno della colecisti provoca la formazione di precipitati e quindi calcoli ⁶.

I calcoli che si possono pertanto venire a formare possono essere divisi in 4 tipi:

- colesterolinici, formati per il 70-100% di colesterolo, radiolucenti, di dimensioni variabili, spesso solitari;
- pigmentati neri o "black stones", formati da aggregati di bilirubinato di calcio, radiopachi, multipli, piccoli associati per lo più a nutrizione parenterale (NPT) e malattie emolitiche;
- misti;
- pigmentati bruni o "brown stones", formati da bilirubinato di calcio e acidi grassi, derivanti per lo più dalla deconiugazione della bilirubina e acido glucuronico da parte di enzimi batterici ⁷.

I calcoli pigmentati neri sono i più frequenti nella popolazione pediatrica seguiti dai calcoli bruni, associati prevalentemente a infezioni sistemiche, sebbene molto più rari ⁸.

Per "sludge biliare" si intende un misto di mucina, bilirubinato di calcio e cristalli di colesterolo che si crea all'interno della colecisti in seguito a digiuno prolungato, NPT, anemia emolitica, trattamento con farmaci (octeotride e ceftriaxone) e altre condizioni patologiche. Lo sludge biliare può andare incontro a risoluzione spontanea, spesso con il cessare della condizione alla base della patogenesi oppure evolvere nella formazione di veri e propri calcoli. Talvolta può esso stesso portare all'insorgere di complicanze quali colangite e pancreatite ⁹.

I fattori di rischio sono molteplici e hanno una differente incidenza nelle varie fasce di età. Nei lattanti e nei bambini sotto i 5 anni le condizioni più frequentemente associate a litiasi sono rappresentate da prematurità, NPT, infezioni sistemiche e malattie genetiche. Nel bambino in età scolare, e ancor di più nell'adolescente, le cause più frequentemente riportate sono la familiarità, l'obesità, patologie emolitiche, malattie ileali e fibrosi cistica ^{10,11}.

Le malattie emolitiche sono cause note di calcolosi della colecisti: i globuli rossi deformati ed emolizzati producono grandi quantità di bilirubina che viene coniugata e rilasciata nell'intestino sottoforma di urobilinogeno, a sua volta captato dal ricircolo enteroepatico. L'abbondanza di urobilinogeno nella bile porta quindi a precipitati calcifici e alla formazione di calcoli ¹². L'anemia falciforme è complicata dalla formazione di calcoli pigmentati (neri) nel 30-70% dei casi. Si stima che la percentuale di calcolosi della colecisti in tali pazienti sia del 10% nei primi 10 anni di vita e aumenti al 40% tra 10-18 anni fino a superare il 50% in età adulta ^{13,14}. In pazienti affetti da sferocitosi la

percentuale di calcolosi della colecisti raggiunge il 10-20% in età pediatrica. Nei soggetti talassemici l'incidenza di calcolosi della colecisti è minore ma aumenta in coloro che presentano anche sindrome di Gilbert ¹⁵.

La nutrizione parenterale altera il ricircolo enteroepatico e la contrazione colecistica indotta dalla colecistochinina, favorendo la stasi biliare e la formazione di calcoli. Il rischio di colelitiasi aumenta proporzionalmente alla durata della NPT, raggiunge il 43% nei pazienti pediatrici e fino al 64% in coloro che hanno subito anche una resezione ileale ¹⁶.

Una peculiare tipologia, è la pseudo litiasi da ceftriaxone, che compare dopo almeno 4 giorni di terapia farmacologica, specialmente a dosaggio elevato. È descritta nel 25-40% dei pazienti trattati. Il ceftriaxone raggiunge una elevata concentrazione nella bile dopo la sua escrezione con conseguente formazione di calcoli costituiti da un precipitato di ceftriaxone e calcio. Tali formazioni vanno generalmente incontro a risoluzione spontanea dopo la sospensione del farmaco ¹⁷.

L'obesità è un chiaro fattore di rischio nella popolazione adulta quanto nella popolazione pediatrica. I pazienti pediatrici con un *Body Mass Index* (BMI) maggiore di 21,5 hanno infatti un rischio statisticamente maggiore dei pazienti con BMI nella norma.

Infine, alcune patologie congenite, quali la cisti del coledoco, risultano fattori predisponente la colelitiasi. Tale correlazione, confermata in studi asiatici dove questa patologia presenta una incidenza molto elevata, sostiene che la stasi biliare gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della colelitiasi. In oltre il 50% dei pazienti affetti da cisti del coledoco è presente infatti una anomala giunzione del canale biliopancreatico comune, che rappresenta l'ipotesi eziologica prominente della patologia. Tale giunzione anomala è però presente in circa il 10-20% delle autopsie dei soggetti deceduti per altre cause e potrebbe rappresentare un fattore di rischio non evidenziabile se non in seguito a indagini di secondo livello.

Le condizioni cliniche che possono favorirne l'insorgenza sono riportate nella Tabella I.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La colelitiasi è sintomatica nel 50-70% dei casi pediatrici. La presentazione clinica può essere molto varia e aspecifica, soprattutto nei più piccoli, mentre negli adolescenti, la diagnosi è più spesso incidentale in occasione di ecografie addominali eseguite per altre motivazioni ^{8,11}.

Le manifestazioni cliniche variano a seconda della presenza dei calcoli nella colecisti oppure della migrazione degli stessi nell'albero biliare:

Tabella I. Condizioni predisponenti la formazione di calcoli in età pediatrica.

Disordini emolitici
Nutrizione parenterale totale
Prematurità
Infezioni sistemiche
Antibioticoterapia (ceftriaxone - pseudolitiassi)
Anomalie anatomiche dell'albero biliare
Fibrosi cistica
Obesità
Diabete
Dislipidemia
Aumento degli estrogeni (assunzione di estro progestinici o gravidanza)
PFIC (<i>Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis</i>), soprattutto PFIC-3, mutazioni in eterozigosi o polimorfismi di ABCB4
Deficit di IgA
Anamnesi familiare positiva per colelitiasi
Alterazione del circolo enteroepatico della bile (patologie infiammatorie dell'ileo terminale o sua resezione chirurgica)
Chirurgia bariatrica

- asintomatici: come accennato in precedenza sono prevalentemente pazienti in età adolescenziale, spesso obesi;
- paucisintomatici: sintomi dispeptici associati a dolore addominale aspecifico;
- colica biliare e colecistite: migrazione dei calcoli nel dotto cistico con occlusione dello stesso. Segue quindi una stasi acuta di bile con edema delle sue pareti, infiammazione ed eventuale sovrainfezione batterica, fino a ischemia e infine perforazione. Quest'ultimo rappresenta un evento molto raro nella popolazione pediatrica, più comune in pazienti immunocompromessi¹⁸. I pazienti si presentano pertanto con un caratteristico dolore addominale in ipocondrio destro, a insorgenza solitamente post-prandiale, associato o meno a nausea e/o vomito, febbre e talvolta ittero. Il segno di Murphy, ovvero l'interruzione dolorosa dell'inspirazione durante la palpazione della colecisti, non è sempre presente, soprattutto nei più piccoli.
- colangite e pancreatite: ulteriore migrazione dei

calcoli nel dotto biliare principale a diverse altezze. Ne consegue un'ostruzione al deflusso biliare epatico che si può manifestare con ittero, feci acoliche, urine ipercromiche, febbre, dolore in ipocondrio destro. Se l'ostruzione è molto bassa, in prossimità della papilla di Vater, si assiste alla stasi degli enzimi pancreatici con l'insorgenza di pancreatite. La presenza di calcoli nel dotto biliare comune e nel coledoco nei bambini si aggira intorno al 2-6% dei casi¹⁹.

DIAGNOSI

La diagnosi di calcolosi della colecisti è una diagnosi di imaging, in prima istanza ecografica. L'ecografia addominale ha infatti un elevato livello di accuratezza con una sensibilità e una specificità del 95%. I calcoli appaiono come formazioni iperecogene nel lume dell'organo, con cono d'ombra posteriore, talora mobili al variare del decubito del paziente e possono essere rilevabili ecograficamente nonostante le loro piccole dimensioni, fino a 1,5 mm (Fig. 1A-B)²⁰.

La TC ha uno scarso utilizzo nella popolazione pediatrica²¹.

Sebbene non impiegata nella colelitiasi non complicata, la risonanza magnetica nucleare (RMN) è di grande utilità in casi selezionati. La colangiogramia-RMN risulta particolarmente indicata in caso di calcolosi del dotto comune e per meglio delineare l'anatomia dell'albero bilio-pancreatico, nel sospetto di malformazioni anatomiche. Oggigiorno è riconosciuta come una tecnica non invasiva e molto accurata che raggiunge una specificità e sensibilità rispettivamente del 95 e 87% (Fig. 1C)^{18,22}.

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) è una procedura che presenta il vantaggio di essere sia diagnostica che terapeutica. È considerata, soprattutto nella popolazione adulta, il gold standard per la coledocolitiassi, in quanto consente di confermare la diagnosi e permette di effettuare anche una papillosfinterotomia endoscopica per bonificare la via biliare. Il trattamento endoscopico è indicato anche nella calcolosi residua o recidivante dopo colecistectomia^{7,23}. Purtroppo presenta delle difficoltà tecniche soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 5 anni e di basso peso ed è associata a un elevato rischio di pancreatite secondaria alla procedura.

Non sono stati descritti test laboratoristici specifici per confermare la patologia litiasica biliare nel bambino; in pazienti asintomatici gli esami di laboratorio sono spesso tutti nella norma. Una completa valutazione deve comunque comprendere emocromo con formula leucocitaria, indici di flogosi, indici di funzione epatica e di colelitiasi (bilirubina diretta e frazionata, Gamma-

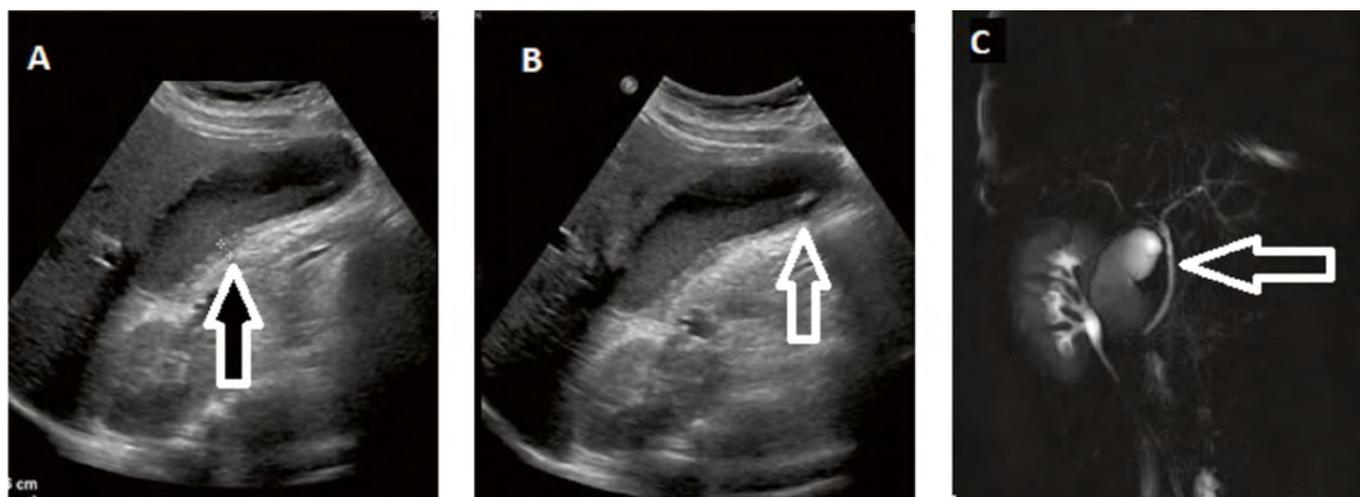


Figura 1. Immagini ecografiche e colangio RMN di calcolosi della colecisti in paziente. Immagini ecografiche che evidenziano A. ispessimento di parete della colecisti (freccia nera) e B. la presenza del calcolo (freccia bianca) sul fondo della colecisti con cono d'ombra posteriore. C. Ricostruzione colangio-RMN.

GT, transaminasi) ed enzimi pancreatici soprattutto nel sospetto di pancreatite (amilasi e lipasi). Inoltre le indagini laboratoristiche possono essere utili nella più corretta definizione dell'eziologia della colelitiasi e pertanto si consiglia un approfondimento ematologico nel sospetto di malattia emolitica, un profilo lipidico ed eventualmente test del sudore se si sospetta un'eziologia correlata alla fibrosi cistica.

TRATTAMENTO

A oggi non vi sono delle linee guida pediatriche che definiscano quale sia l'iter terapeutico più appropriato della calcolosi della colecisti. Il trattamento è comunque strettamente dipendente dalle manifestazioni cliniche, pertanto i pazienti si possono dividere in 2 gruppi: asintomatici o sintomatici con o senza complicanze. Nei pazienti asintomatici è preferibile la strategia "wait and see", che consiste in un'attenta sorveglianza con periodici controlli clinici, laboratoristici ed ecografici. Tale atteggiamento permette anche di eseguire approfondimenti radiologici e laboratoristici volti alla definizione eziologica della colelitiasi²⁴. Il trattamento conservativo è sostenuto dal fatto che la colelitiasi asintomatica nei pazienti pediatrici può volgere a risoluzione spontanea, più frequente durante l'infanzia ma meno probabile in età adolescenziale^{19,25}. In alcuni studi, tuttavia, si stima che il rischio di ospedalizzazione in adolescenti aumenti di circa il 5% ogni giorno di osservazione e che un quarto dei pazienti sintomatici si presenta con colelitiasi complicata^{26,27}. Quindi è importante sottolineare che la storia naturale della calcolosi della colecisti non è completamente nota in età pediatrica; considerando

la lunga aspettativa di vita dei bambini con colelitiasi non affetti da altra patologia cronica, la durata di tale approccio "osservazionale" deve essere comunque considerata con attenzione.

È da sottolineare come la colelitiasi associata a terapia farmacologica con ceftriaxone sia una condizione benigna. Solitamente è asintomatica e autorisolutiva con la sospensione della terapia, tuttavia, anche nei casi in cui si presentino sintomi, l'intervento chirurgico è sconsigliato o comunque da procrastinare solo in caso di complicanze, quali colecistite acuta, pancreatite, perforazione²⁸.

La terapia medica con acido ursodesossicolico (UDCA) è stata ampiamente studiata nell'adulto. L'UDCA agisce come inibitore della sintesi epatica di colesterolo e quindi ne riduce la concentrazione biliare con il risultato finale di dissolverne potenzialmente le concrezioni. Il dosaggio raccomandato è di 10-20 mg/kg di peso corporeo, da distribuire preferibilmente in tre somministrazioni quotidiane, dopo i pasti.

I risultati di uno studio multicentrico SIGENP in cui sono stati valutati 196 bambini con patologia litiasica biliare, 181 con calcoli e 15 con sabbia biliare presso i principali centri pediatrici e chirurgici tra 1995-2005, hanno dimostrato una sostanziale inefficacia dell'UDCA nel determinare la dissoluzione della calcolosi colecistica. L'utilità principale dell'UDCA si è dimostrata essere nel controllo della sintomatologia clinica, con un miglioramento dei sintomi nel 65% dei soggetti trattati. Inoltre, come negli adulti, in caso di dissoluzione della colelitiasi con terapia medica con UDCA, il tasso di recidiva della litiasi, alla sospensione della terapia medica, è risultato particolarmente elevato, intorno al 50%¹¹.

In altri studi è stato dimostrato che la recidiva a lungo termine dei sintomi e di complicanze legate alla colelitiasi in seguito a trattamento con UDCA è di circa il 25-64% a 5 anni e 49-80% a 10 anni ²⁹.

Il principale trattamento chirurgico è rappresentato dalla colecistectomia.

Non vi sono studi clinici che hanno dimostrato il vantaggio nell'eseguire l'intervento chirurgico nei pazienti asintomatici. L'intervento chirurgico non incrementa l'aspettativa di vita. Inoltre il rischio di complicanze chirurgiche supera il potenziale beneficio

e, presenta dei costi sicuramente maggiori rispetto al trattamento conservativo ³⁰. Tuttavia vi sono delle eccezioni: la colecistectomia profilattica deve essere tenuta in considerazione in pazienti affetti da sferocitosi e anemia falciforme che vanno incontro a intervento di splenectomia. In questi soggetti la formazione di calcoli e conseguenti complicanze, aumentano in seguito all'intervento di splenectomia. È consigliabile eseguire entrambe le procedure in un unico intervento chirurgico ³¹.

Negli ultimi anni, la colecistectomia per via laparoscopica

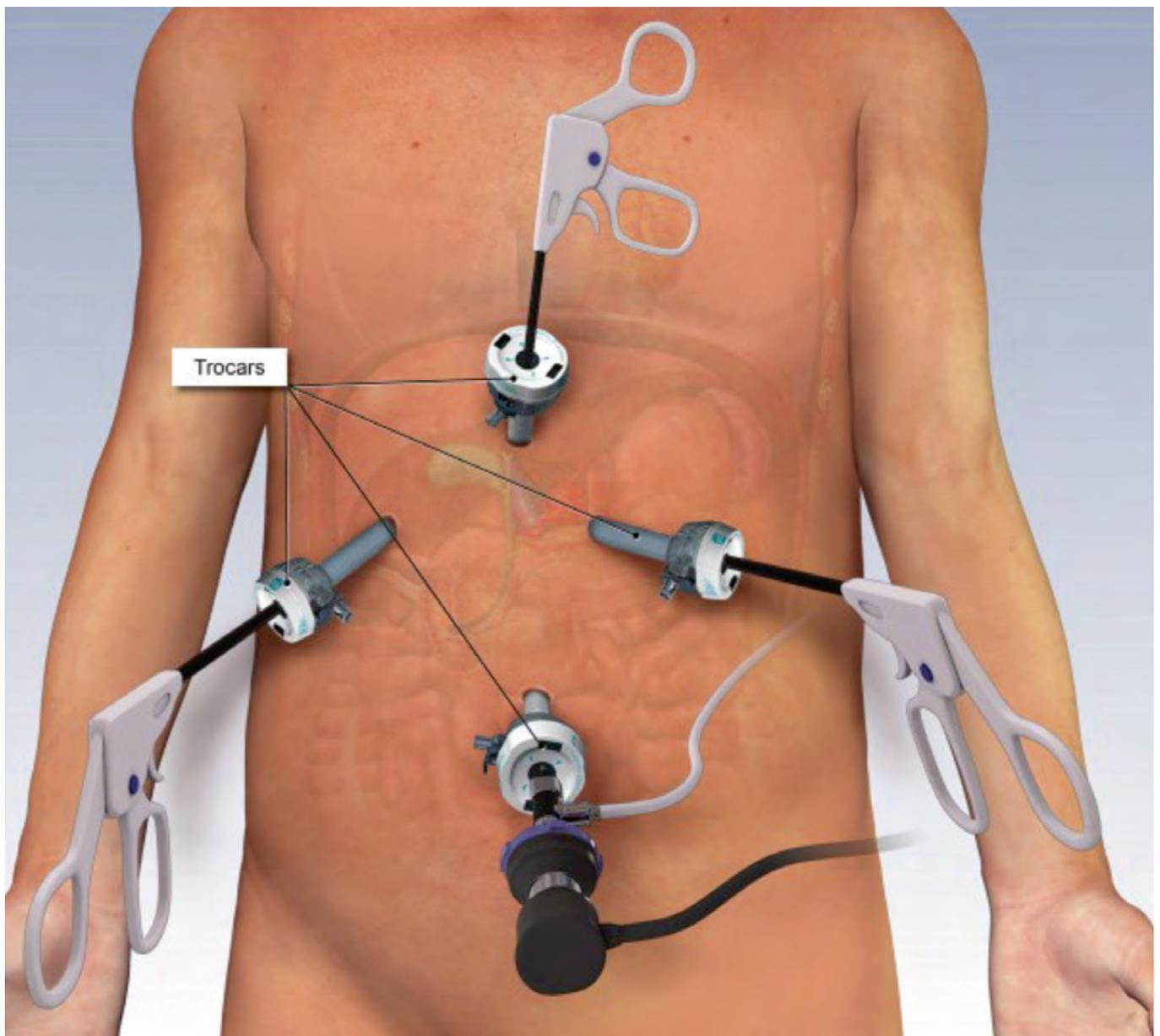


Figura 2. Posizione dei trocar in intervento di colecistectomia laparoscopica. Il trocar ombelicale è utilizzato per l'ottica di 30°; i trocar operativi sono posizionati in fianco destro e sinistro; il trocar in epigastrio permette la mobilizzazione del margine epatico inferiore ed espone il campo operativo.

[laparoscopic cholecistectomy (LC)] si è dimostrata una procedura efficace e sicura anche in età pediatrica, da preferirsi rispetto alla chirurgia open, in quanto caratterizzata da un migliore decorso post-operatorio con ridotti tempi di degenza, e un basso tasso di complicanze ^{27,32}.

La colecistectomia laparoscopica è eseguita solitamente con l'uso di 4 accessi laparoscopici: un accesso ombelicale per l'inserimento dell'ottica, due accessi operativi in ipocondrio sinistro e fianco destro e un quarto accesso con lo scopo di esporre il campo operativo sollevando il margine epatico inferiore che può essere posizionato in epigastrio oppure adiacente all'accesso in fianco destro (la posizione dell'operatore varierà, in mezzo agli arti inferiori del paziente oppure al lato sinistro del paziente, rispettivamente) (Fig. 2).

Non vi sono delle linee guida pediatriche che definiscano il corretto timing dell'intervento chirurgico ma varie raccomandazioni e consensi concordano quanto segue.

In caso di colica biliare non complicata è preferibile eseguire la colecistectomia quanto più precocemente possibile e comunque entro le 24 h ³¹. L'intervento precoce, infatti, riduce la morbidità, il tempo chirurgico e la durata dell'ospedalizzazione ³³. Anche in caso di colecistite acuta è preferibile eseguire l'operazione precocemente, entro le 72 h dall'ammissione ospedaliera o comunque appena le condizioni cliniche e i rischi anestesiológicos lo permettano ³¹.

In uno studio che ha messo a confronto interventi chirurgici eseguiti entro una settimana dall'ammissione ospedaliera e interventi eseguiti ad almeno 6 settimane dall'episodio acuto, ha evidenziato una riduzione della durata dell'ospedalizzazione di circa 4 giorni nel primo gruppo e una percentuale di complicanze intra- e post-operatorie e conversione alla chirurgia open paragonabile in entrambi i gruppi ³⁴.

Come discusso precedentemente, in caso di migrazione di calcoli nella via biliare comune, si può assistere a complicanze quali colangite e pancreatite.

Se la coledocolcalcolosi è riscontrata durante le indagini diagnostiche in pazienti che non presentano sintomi afferibili a colangite o pancreatite, il trattamento di scelta è la colangiopancreatografia retrograda endoscopica, che ha una valenza diagnostica e terapeutica allo stesso tempo. È preferibile eseguire la colecistectomia entro le 72h dalla disostruzione del calcolo ^{7,31}.

Se la ERCP non è risolutiva, oppure non è percorribile per difficoltà tecniche, è necessaria l'esplorazione della via biliare (laparoscopica o open) associata a contemporanea colicistectomia; l'utilizzo di un "T-tube" a protezione della via biliare esplorata è stato associato a un aumento della durata dell'intervento senza benefici per paziente

rispetto alla chiusura primaria della via biliare ³⁵.

Nei casi in cui la diagnosi di calcolosi del coledoco sia intraoperatoria, le varie opzioni terapeutiche, quali ERCP intraoperatoria, l'esplorazione della via biliare principale e la rimozione transcolecistica del calcolo, sono equiparabili. Quest'ultima è stata descritta come una tecnica efficace con una percentuale di successo del 75% se condotta da mani esperte ³⁶.

In caso di insorgenza di complicanze quali colangite o pancreatite associate alla presenza di calcoli biliari nella via biliare principale, è necessario un trattamento medico con antibiotici a largo spettro, copertura antalgica con antidolorifici non steroidei, morfincini e digiuno. Non vi è un consenso sul timing ottimale per eseguire il trattamento necessario a disostruire la via biliare (ERCP/ intervento chirurgico), che spesso è differito a seconda delle condizioni del paziente ³¹. È invece comunemente accettato che la colecistectomia laparoscopica debba essere eseguita durante lo stesso ricovero ospedaliero: tale atteggiamento non solo abbrevia i tempi di ospedalizzazione ma riduce anche l'insorgenza di complicanze correlate alla calcolosi della colecisti dal 17 al 5% ³⁷.

Tra le complicanze post-colecistectomia troviamo: il sanguinamento, raccolte di bile (talvolta dovute a dotti cistici accessori non riconosciuti durante l'intervento), formazione di ascessi nel letto colecistico (più frequenti in casi di perforazione o colecistiti molto infiammate) e lesioni della via biliare principale.

Quest'ultime sono le complicanze più temute che si manifestano solitamente con insorgenza di febbre e ittero nell'immediato post-operatorio. Nel sospetto di tale condizione sono necessarie indagini radiologiche immediate e un pronto re-intervento risolutivo ³¹.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Farthing M, Roberts SE, Samuel DG, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J* 2014;2:539-543.
- ² Van Dijk AH, de Reuver PR, Besselink MG, et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)* 2017;19:297-309.
- ³ Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V, et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1378-1382.
- ⁴ Mehta S, Lopez ME, Chumpitazi BR, et al. Clinical characteristics and risk factors for symptomatic pediatric gallbladder disease. *Pediatrics* 2012;129:e82-88.
- ⁵ Vegunta RK, Raso M, Pollock J, et al. Biliary dyskinesia: the

- most common indication for cholecystectomy in children. *Surgery* 2005;138:726.
- 6 Portincasa P, Moschetta A, Berardino M, et al. Impaired gallbladder motility and delayed orocecal transit contribute to pigment gallstone and biliary sludge formation in beta-thalassemia major adults. *World J Gastroenterol* 2004;10:2383–2390.
 - 7 Di Dato F, Ranucci G, Iorio R. Gallstone Disease. In: D'Antiga L, eds. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. Springer Editor 2019, pp. 219–226.
 - 8 Svansson J, Makin E. Gallstone disease in children. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:255–265.
 - 9 Hussaini SH, Pereira SP, Veysey MJ, et al. Roles of gall bladder emptying and intestinal transit in the pathogenesis of octreotide induced gall bladder stones. *Gut* 1996;38:775–783.
 - 10 Wesdorp I, Bosman D, De Graaff A, et al. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:411–417.
 - 11 Della Corte C, Falchetti D, Nebbia G, et al. Management of cholelithiasis in Italian children: a national multicenter study. *World J Gastroenterol* 2008;14:1383–1388.
 - 12 Gardner K, Suddle A, Kane P, et al. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. *Blood* 2014;123:2302–2307.
 - 13 Al-Mulhim AS, Abdulatif MM, Ali AM. Laparoscopic cholecystectomy in children with sickle cell disease. *Saudi J Gastroenterol* 2006;12: 130–134.
 - 14 Gumiero AP, Bellomo-Brandao MA, Costa-Pinto EA. Gallstones in children with sickle cell disease followed up at a Brazilian hematology center. *Arq Gastroenterol* 2008;45:313–318.
 - 15 Kar R, Rao S, Srinivas UM, et al. Clinico-hematological profile of hereditary spherocytosis: experience from a tertiary care center in North India. *Hematology* 2009;14:164–167.
 - 16 Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2016; 61:2389–2396.
 - 17 Poffenberger CM, Gausche-Hill M, Ngai S, et al. Cholelithiasis and its complications in children and adolescents: update and case discussion. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:68–76.
 - 18 Esposito C, De MarcM, Della Corte C, et al. Biliary lithiasis in children, in *Biliary lithiasis*. Milano: Springer 2008, pp. 401–408.
 - 19 Bogue CO, Murphy AJ, Gerstle JT, et al. Risk factors, complications, and outcomes of gallstones in children: a single-center review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:303–308.
 - 20 Rothstein DH, Harmon CM. Gallbladder disease in children. *Semin Pediatr Surg* 2016;25:225–231.
 - 21 Poddar U, Thapa BR, Bhasin DK, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of pancreaticobiliary disorders in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:927–931.
 - 22 Giljaca V, Gurusamy KS, Takwoingi Y, et al. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography for common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD011549.
 - 23 Prasad H, Poddar U, Thapa BR, et al. Endoscopic management of post laparoscopic cholecystectomy bile leak in a child. *Gastrointest Endosc* 2000;51:506–507.
 - 24 Keus F, de Jong JA, Gooszen HG, et al. Laparoscopic versus open cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD006231.
 - 25 Gomez P, Gomez Lopez PL, Moreno Hernando J. Spontaneous elimination of a gallstone in an infant. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:73–75.
 - 26 Sarrami M, Ridley W, Nightingale S, et al. Adolescent gallstones—need for early intervention in symptomatic idiopathic gallstones. *Pediatr Surg Int* 2019;35:569–574.
 - 27 Tannuri AC, Leal AJ, Velhote MC, et al. Management of gallstone disease in children: a new protocol based on the experience of a single center. *J Pediatr Surg* 2012;47:2033–2038.
 - 28 Biner B, Oner N, Celtik C, et al. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *J Clin Ultrasound* 2006;34:217–222.
 - 29 Janssen J, Johanns W, Weickert U, et al. Long-term results after successful extracorporeal gallstone lithotripsy: outcome of the first 120 stone-free patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:314–317.
 - 30 Ransohoff DF, Gracie WA. Treatment of gallstones. *Ann Intern Med* 1993;119:606–619.
 - 31 European Association for the Study of the Liver . Electronic address, e.e.e., *EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones*. *J Hepatol* 2016;65:146–181.
 - 32 Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1313–1325.
 - 33 Salman B, Yüksel O, Irkürücü O, et al. Urgent laparoscopic cholecystectomy is the best management for biliary colic. A prospective randomized study of 75 cases. *Dig Surg* 2005;22:95–99.
 - 34 Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD010326.
 - 35 Gurusamy KS, Koti R, Davidson BR. T-tube drainage versus primary closure after laparoscopic common bile duct exploration. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jun 21;(6):CD005641.
 - 36 Nathanson LK, O'Rourke NA, Martin IJ, et al. Postoperative ERCP versus laparoscopic choledochotomy for clearance of selected bile duct calculi: a randomized trial. *Ann Surg* 2005;242:188–192.
 - 37 Aboulian A, Chan T, Yaghoubian A, et al. Early cholecystectomy safely decreases hospital stay in patients with mild gallstone pancreatitis: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2010;251:615–659.



Epatotossicità da farmaci in età pediatrica

EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

Il danno epatico indotto da farmaci (*Drug Induced Liver Injury*, DILI) rappresenta circa il 10% di tutte le reazioni avverse ai farmaci ed è la causa più

Monica Tei, Federica Lotti, Flavio Storelli, Salvatore Grosso

UOC Pediatria, AOU Senese

monicatei24@gmail.com • federicalotti@yahoo.it • flaviostorelli@hotmail.it • grosso@unisi.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

© Copyright Fondazione dell'Ospedale Pediatrico Anna Meyer Onlus



Open Access

L'articolo è open access e divulgata/o sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo o il fascicolo può essere usata/o indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

comune di insufficienza epatica acuta (IEA) nei Paesi Occidentali ^{1,2}. In età pediatrica circa il 20% dei casi di IEA è causato da epatotossicità farmaco-indotta ³ (nel 15% dei casi il farmaco coinvolto è il paracetamolo, nel 5% prevalentemente farmaci antiepilettici e/o antibiotici). Nonostante l'incidenza di DILI nella popolazione pediatrica non sia nota, in quanto molti casi non vengono riconosciuti o presentano un decorso subclinico, negli ultimi anni è stato registrato un aumento dei casi segnalati ⁴. Negli adulti, per i quali si dispone di maggiori dati sistematici, DILI si verifica in circa 14 casi per 100.000 persone ogni anno ³. Nei bambini è presumibile un'incidenza minore poiché sottoposti a consumo ridotto di farmaci, scarso utilizzo di farmaci che possono provocare DILI e minor probabilità di abuso di alcool o esposizione a fumo di

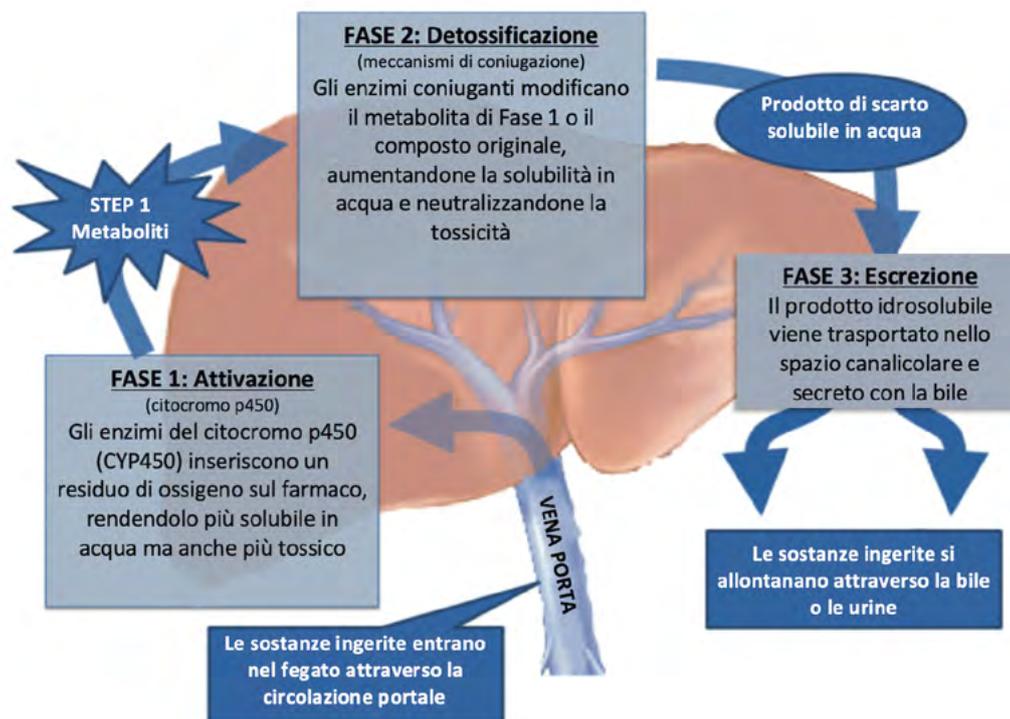


Figura 1. Le tre fasi di metabolizzazione epatica dei farmaci.

sigaretta, condizioni che possono predisporre al danno epatotossico.

Il fegato metabolizza ed espelle i farmaci attraverso tre distinte fasi come illustrato in Figura 1.

Nella maggior parte dei casi DILI è causato dall'accumulo di metaboliti di Fase 1, seguendo uno dei due seguenti meccanismi patogenetici: epatotossicità intrinseca ed epatotossicità idiosincrasica⁵. Il primo meccanismo, detto dose-dipendente, è causato da farmaci o sostanze intrinsecamente tossiche per il fegato, con effetti prevedibili correlati alla quantità di esposizione al farmaco ed è costantemente riproducibile. Il secondo meccanismo patogenetico, peraltro il più frequente, è costituito dal danno idiosincrasico, imprevedibile e non facilmente riproducibile in modelli animali. In questo caso l'epatotossicità è in minor misura dose-dipendente: poiché sono stati segnalati casi di DILI idiosincrasico sviluppatosi dopo l'incremento della posologia del farmaco, si ipotizza l'esistenza di una dose soglia per ciascun paziente suscettibile al danno⁶. Le forme di DILI idiosincrasica sottendono una patogenesi multifattoriale: fattori legati al farmaco struttura chimica, peso molecolare, biodisponibilità), fattori individuali (età, sesso, polimorfismi di geni HLA e non-HLA) e fattori ambientali (obesità, politerapia) che possono determinare il blocco di alcune vie biochimiche,

o alterare i meccanismi di trasporto canalicolare della bile, o ancora condurre alla biotrasformazione del farmaco con formazione di complessi immunogeni⁷.

AGENTI CAUSATIVI

Oltre 1.000 farmaci, prodotti erboristici e integratori sono stati associati allo sviluppo di DILI. I farmaci più comunemente utilizzati e, per questo, anche più spesso associati a DILI in età pediatrica sono gli antipiretici, antinfiammatori e antibiotici. Altri possibili agenti causativi di DILI sono gli antiepilettici, antitubercolari, antineoplastici e farmaci non convenzionali⁸.

In letteratura pochi *case report/case series* condotti in

Tabella 1. Principali farmaci coinvolti in segnalazioni di epatotossicità in età pediatrica e loro meccanismo d'azione.

Dose dipendente	Idiosincrasico
Paracetamolo	Fenitoina
Ureidopenicilline (piperacillina)	Valproato
Aspirina	Amoxicillina-acido clavulanico
Amiodarone	Tetraciline (minociclina)
Metotrexate	
Ciclofosfamide	

pazienti pediatriche riportano una precisa associazione tra DILI e tipo di farmaco ritenuto responsabile del danno. Nello studio prospettico multicentrico statunitense DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*), che ha considerato un campione di 30 bambini, gli agenti antimicrobici e i farmaci che agiscono sul SNC sono stati riconosciuti essere implicati rispettivamente nel 50% e nel 40% di DILI⁹. Degli antimicrobici, la minociclina utilizzata per l'acne è stata responsabile della maggior parte di DILI essendo implicata nel 13% degli episodi. Tra gli agenti attivi sul SNC, il 20% era costituito da antiepilettici (lamotrigina, valproato e fenobarbital), il 13% da farmaci per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) (atomoxetina, metilfenidato) e il 7% antidepressivi (fluoxetina, amitriptilina e perfenazina). Soltanto un caso è stato associato a integratori erboristici e dietetici. In Tabella I è riportato un elenco non esaustivo di farmaci e relativo meccanismo patogenetico di danno.

QUADRO CLINICO

Lo spettro di presentazione clinica di DILI è estremamente ampio, potendo decorrere in modo subclinico, causare un lieve aumento degli enzimi epatici o quadri di malattia epatica acuta e cronica, di variabile gravità, sino all'insufficienza epatica. Il danno epatico indotto da farmaci dovrebbe sempre essere considerato nelle diagnosi differenziali, specialmente di fronte a gravi aumenti delle aminotransferasi e al danno epatico colestatico in pazienti con normale imaging epatobiliare.

I sintomi e segni di DILI riflettono i vari tipi di cellule epatiche interessate dal danno. In caso di danno epatocellulare, i bambini spesso presentano malessere, nausea, vomito, anoressia, dolore addominale prevalente in ipocondrio destro e transaminasi elevate. Se invece vengono danneggiati i colangiociti, la clinica è caratterizzata da prurito e ittero. Anche le cellule endoteliali possono essere colpite e dare luogo a una presentazione vaso-occlusiva, caratterizzata da aumento di peso dovuto ad ascite, epatomegalia e bilirubina elevata. Quando i metaboliti innescano una risposta immunoallergica, possono manifestarsi sintomi di febbre, eruzioni cutanee, artralgia ed edema facciale. Spesso, DILI colpisce più tipi di cellule all'interno del fegato, determinando un quadro clinico misto epatico-colestatico. Se non affrontato, il DILI può portare a fibrosi epatica, cirrosi, insufficienza epatica e infine ad exitus¹⁰.

DIAGNOSI

La diagnosi di DILI è prevalentemente una diagnosi clinica e di esclusione. In caso di sospetta DILI devono

essere escluse le altre possibili cause note di epatopatia quali infezione da virus epatotropi (hepatitis A, B, C e E, cytomegalovirus, Epstein Barr virus), forme autoimmuni e malattie delle vie biliari intra- ed extraepatiche. Successivamente una accurata anamnesi deve approfondire i seguenti aspetti: elenco dei farmaci o altri prodotti assunti anche accidentalmente nelle 6-8 settimane antecedenti la comparsa della sintomatologia clinica o delle alterazioni di laboratorio; dosaggio totale di farmaco assunto e modalità di somministrazione; descrizione della sintomatologia presentata; eventuali fattori di rischio individuali, quali precedenti reazioni a farmaci, storia familiare di danno farmaco-correlato, politerapia ed eventuali comorbidità; rapporto temporale tra comparsa dei sintomi e assunzione del farmaco. A tal proposito, è opportuno sottolineare che il periodo di latenza tra l'assunzione dell'agente implicato e la manifestazione di DILI può variare da giorni a mesi e addirittura anni. Tuttavia, la maggior parte dei casi di DILI si verifica nei primi 6 mesi di assunzione di un farmaco. È importante ricordare che il paziente può presentare sintomi di danno epatico anche dopo l'interruzione del farmaco, ad esempio nei casi di DILI causato da amoxicillina-acido clavulanico in cui i pazienti possono sviluppare danno epatico 1-6 settimane dopo l'ultima dose.

Un'ulteriore conferma diagnostica è data dalla risoluzione del quadro dopo la sospensione del farmaco; il *rechallenge*, ovvero la ricorrenza dei sintomi dopo la reintroduzione del farmaco, confermerebbe la diagnosi ma è generalmente controindicato¹¹.

Per la diagnosi di DILI sono state proposte alcune scale semiquantitative, tra le quali la *Roussel Uclaf Causality Assessment Method of the Council of International Organization of Medical Sciences* (RUCAM/CIOMS) risulta essere la più utilizzata. Tali scale, nonostante la loro relativa semplicità, non sono mai state realmente utilizzate nella pratica clinica pediatrica in quanto gli *items* considerati si basano su età adulta, parametri di laboratorio che nel bambino risultano variabili in fase di accrescimento (come la fosfatasi alcalina) e caratteristiche del paziente scarsamente applicabili all'età pediatrica (abuso di alcool, gravidanza, malattie cardiovascolari)¹².

Gli esami di laboratorio possono essere utilizzati nella definizione del danno epatico e nel suo follow-up. Nel danno epatocellulare si assiste a un aumento delle transaminasi sieriche, mentre nel danno colestatico all'incremento predominante della fosfatasi alcalina, della bilirubina coniugata e/o della gamma-glutamyl transpeptidasi. Un'alterazione caratteristicamente associata ad alcune forme di epatotossicità da farmaci

Tabella II. Confronto tra epatotossicità da paracetamolo e valproato.

	Epatotossicità da paracetamolo	Epatotossicità da valproato
Epidemiologia	300.000 ricoveri/anno	< 2 anni: 1:600 3-10 anni: 1:6000-12000
Dose tossica	> 150 mg/kg	200 mg/kg (pari a circa 15 g)
Meccanismo di azione	Dose dipendente Accumulo di NAPQI che causa deplezione di glutazione e danno epatocitario da radicali liberi	Idiosincrasico Tossicità mitocondriale (inibizione della beta-ossidazione, carenza di carnitina, metaboliti tossici, aumento permeabilità mitocondriale)
Latenza	Breve (3-30 gg)	Moderata-lunga (30-90 gg e > 90 gg)
Sintomatologia	Precoce: anoressia, nausea, vomito e, talora, ipoglicemia e lattico acidosi > 48 ore: danno epatico con citolisi massiva e colestasi; coagulopatia 3-5 gg: encefalopatia, insufficienza renale	5-10% incremento asintomatico ALT/AST (non di gamma-GT) Iperammoniemia isolata o progressiva alterazione del sensorio fino al coma Nausea, vomito, malessere, ittero e altri segni di insufficienza epatica Sindrome Reyes-like (febbre e letargia, fino al coma)
Diagnosi	Nomogramma di Rumack e Matthew permette di calcolare la probabilità di danno epatico in base ai livelli di paracetamolemia e alle ore trascorse dall'ingestione	Dosaggio valproatemia
Istologia	Necrosi pericentrovenulare	Necrosi epatocellulare, steatosi microvescicolare con necrosi centrolobulare, colestasi
Trattamento	NAC: 150 mg/kg in infusione continua nei primi 15-60 minuti, 50 mg/kg nelle successive 4 ore e 100 mg/kg nelle successive 16 ore. Controversa è la durata di tale trattamento, per alcuni da praticare solo nelle prime 24 ore di ricovero e per altri da protrarre fino a 72 ore o a normalizzazione degli indici di citolisi epatica	L-carnitina: 100 mg/kg endovena in 30 minuti (max 6 g), seguiti da 15 mg/kg ogni 4 ore fino al miglioramento clinico
Outcome	90-94% dei casi guarigione 6% dei casi: necessità di epatotraspianto o decesso	Variabile, da lieve a severa Prognosi peggiore in pazienti in politerapia antiepilettica, patologie mitocondriali (ad es. controindicato nelle mutazioni omozigoti POLG o nella sindrome di Alpers)

NAPQI: N-Acetyl-p-benzoquinone imine; gg: giorni; ALT: alanina aminotransferasi; AST: aspartato aminotransferasi; NAC: N-acetilcisteina.

è l'eosinofilia periferica. Nei casi di epatotossicità da farmaci con meccanismo dose-dipendente, una diagnosi specifica può essere posta sulla base delle concentrazioni plasmatiche del farmaco (paracetamolo, aspirina) oppure sulla base del riscontro di anticorpi specifici (alotano). La diagnosi di DILI deve essere messa in discussione in caso di mancato miglioramento del quadro clinico-laboratoristico dopo la sospensione del farmaco. L'istologia epatica rimane il *gold standard* per determinare la natura epatocellulare o colestatica delle lesioni e la severità del quadro e consente di escludere alcune diagnosi differenziali (ad esempio epatite autoimmune).

TRATTAMENTO

Il cardine del trattamento nei casi di DILI è la precoce

identificazione e la sospensione del farmaco ritenuto responsabile nonché le cure di supporto. Un antidoto specifico è disponibile per la tossicità da paracetamolo, trattata con N-acetilcisteina e per quella da valproato, per cui si utilizza la L-carnitina. L'uso di corticosteroidi nella DILI pediatrica è stato riportato in casi di colestasi progressiva¹³, in un paziente post-trapianto di fegato con DILI secondario ad amoxicillina/clavulanato¹⁴ e in DILI simile all'epatite autoimmune secondaria a minociclina⁸. Tuttavia, la rarità dell'epatopatia non consente studi di efficacia e sicurezza metodologicamente attendibili.

Poche evidenze sono disponibili anche sull'efficacia dell'acido ursodesossicolico nel danno epatico da farmaci¹⁵.

PROGNOSI

La prognosi è molto variabile e in parte dipendente anche dal farmaco coinvolto. È stato dimostrato che la prognosi migliore è associata alla tossicità da paracetamolo, rispetto ad altri farmaci, come ad esempio il valproato. In Tabella II è riportato un confronto tra epatotossicità da paracetamolo e valproato. Nella maggior parte dei casi DILI si risolve in tempi che possono variare da giorni a mesi dalla sospensione dell'agente implicato. In percentuali che possono raggiungere il 20% dei casi, si ha la progressione in forme croniche di DILI nonostante l'interruzione del farmaco¹³. Se si sviluppano segni di IEA, come coagulopatia non correggibile, encefalopatia e/o ipoglicemia, i bambini devono essere indirizzati immediatamente a un centro di trapianto di fegato pediatrico. Quest'ultima evenienza si può sviluppare nel 20% dei casi di DILI in età pediatrica. Tutti i pazienti con diagnosi di DILI devono essere seguiti fino alla normalizzazione dei valori di laboratorio e alla risoluzione dei sintomi clinici in quanto, anche a distanza di tempo dall'esordio, possono persistere spie di danno epatico, quali alterazioni laboratoristiche o ecografiche.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010;33:503-522.
- ² Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065-2076.
- ³ Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:625-633.
- ⁴ Star K, Norén GN, Nordin K, et al. Suspected adverse drug reactions reported for children worldwide. An exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-428.
- ⁵ Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019;381:264-273.
- ⁶ Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Lucena MI, et al. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity? *J Hepatol* 2015;62:751-752.
- ⁷ Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: the liver. *Eur J Intern Med* 2016;28:9-16.
- ⁸ Fernandez-Murga ML, Petrov PD, Conde I, et al. Advances in drug-induced cholestasis: clinical perspectives, potential mechanisms and in vitro systems. *Food Chem Toxicol* 2018;120:196-212.
- ⁹ 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;53:182-189.
- ¹⁰ Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med* 2021;97:26-31.
- ¹¹ Murray KF, Hadzic N, Wirth S, et al. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *JPGN* 2008;47:395-405.
- ¹² Serranti D, Montagnani C, Indolfi G. Antibiotic induced liver injury: what about children? *J Chemother* 2013;25:255-272.
- ¹³ Zhu Y, Li YG, Wang JB, et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China. *Gut Liver* 2015;9:525-533.
- ¹⁴ Studniarz M, Czubkowski P, Cielecka-Kuszyk J, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-induced cholestatic liver injury after pediatric liver transplantation. *Ann Transplant* 2012;17:128-131.
- ¹⁵ Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10:517-536.

la formula
magica

Cinque per mille
uguale Meyer

trasforma la tua firma
in cose che ci servono!

5X
1000=
Meyer

Codice Fiscale 94080470480
fondazionemeyer.it


Meyer

