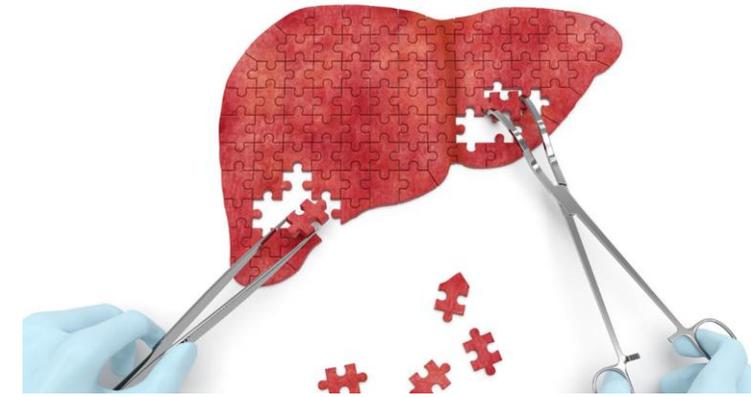




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI
FEDERICO II

Scuola di Specializzazione in Pediatria
Direttore: Prof. R. Troncone

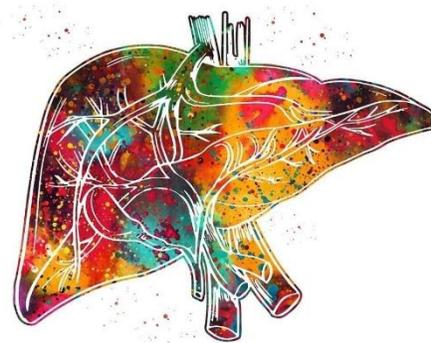


UN'EPATITE UN PO' «ARTICOLATA»

Casi clinici del mercoledì: 26 Aprile 2023

Tutor
Prof. R. Iorio

Discussant
Dott.ssa F. Di Dato



AIF
Dott.ssa V. Delle Cave

FEDERICA, 16 ANNI E 11 MESI

ANAMNESI FAMILIARE

Familiarità per malattie autoimmuni e patologie oncologiche

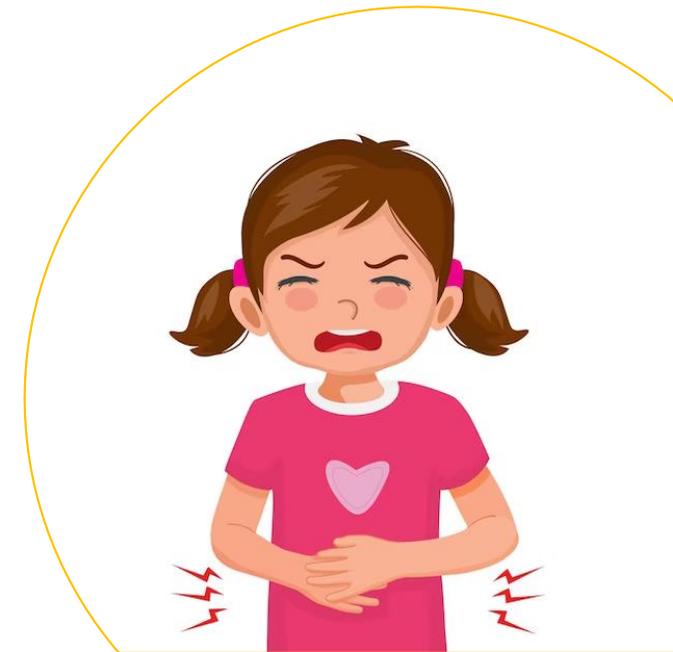
ANAMNESI PERSONALE

All'età di 4 anni diagnosi di ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE POLIARTICOLARE trattata con Metrotrexato poi con Etanercept Off-therapy da Febbraio 2021. In follow-up presso il DH di Reumatologia Pediatrica della nostra struttura

In data 18/01/2022 comparsa di dolore addominale in ipocondrio destro e vomito in apiressia

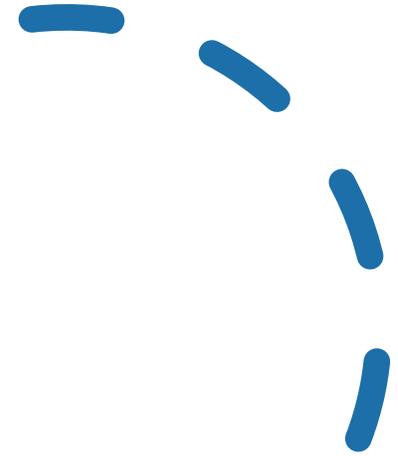
Su indicazione del medico curante praticava esami ematochimici con riscontro di:

- **IPERTRANSAMINASEMIA (ALT 1886 U/l, AST 1410 U/l)**
- **IPERBILIRUBINEMIA (BT 9.16 mg/dl, BD 7.91 mg/dl)**





ACCEDEVA PERTANTO IN PRONTO SOCCORSO



In Pronto Soccorso praticava:

- Esami ematochimici con riscontro di **IPERTRANSAMINASEMIA (ALT 1710 U/I, AST 1287 U/I)** ed **IPERBILIRUBINEMIA (BT 8 g/dl)**
- Screening infettivologico: **negativo per HAV, HBV e HCV**
- TC addome: **“Falda di versamento peritoneale a sede periepatica, nel Morrison, perisplenica, docce parieto-coliche e nello scavo pelvico. Fegato di volume aumentato debordante all’emiaddome di sinistra, a margini regolari e densità finemente disomogenea senza apprezzabili lesioni focali.** Vie biliari intra ed extra-epatiche non dilatate. Tronco portale di calibro regolare, pervio. **Colecisti in sede, con pareti ispessite ed iperdense, contenuto microlitiasico e falda fluida periorgano.** Pancreas, milza e surreni nei limiti”

**INIZIAVA TERAPIA CON N-ACETILCISTEINA E
VENIVA TRASFERITA PRESSO LA NOSTRA
STRUTTURA**



ESAME OBIETTIVO ALL'INGRESSO IN REPARTO

Peso: 69.7 Kg (90°-95° ct); Altezza: 164.0 cm (50°-75° ct); BMI: 25.91 Kg/m² (90°-95°ct)

Condizioni cliniche generali discrete. Apiressia. Sensorio integro. **Colorito cutaneo itterico.** Addome trattabile, apparentemente non dolente alla palpazione superficiale e profonda, **fegato di dimensioni aumentate debordante in ipocondrio sinistro, palpabile a circa 3 cm dall'arcata costale.** Milza di dimensioni conservate. Lesioni petecchiali a livello del dorso delle mani bilateralmente, già segnalate in passato dalla piccola. Assenza di edemi periferici.



ALL'INGRESSO	
ALT (U/l)	1995
AST (U/l)	2125
GGT (U/l)	39
Bil. tot(mg/dl)	16.81
Bil. Dir (mg/dl)	13.04
PT-INR	1.56
Albumina (g/dl)	3.4
Ammonio (mmol/l)	74
PCR	Neg

← **Vitamina K endovena**



ECOGRAFIA DELL' ADDOME COMPLETO: Fegato di dimensioni aumentate, dismorfico per ipertrofia relativa della piccola ala e del caudato ad ecotessitura finemente e diffusamente disomogenea. Vie biliari intra- ed extra-epatiche non dilatate. Colecisti a pareti uniformemente ispessite e contenuto ecoprivo. Diffusa iperecogenicità delle pareti dell'albero portale. Tronco portale di calibro regolare, con flusso epatopeto. Linfadenomegalia si apprezza all'ilo epatico. Milza di dimensioni regolari.

Come interpretereste questo quadro radiologico riscontrato alla TAC e all'ecografia dell'addome?

- A. Colecistite acuta con necessità di valutazione chirurgica
- B. Quadro infiammatorio aspecifico nel contesto di un processo infiammatorio acuto**
- C. Sospetta peritonite





Di fronte ad una paziente che si presenta con ittero a iperipertransaminasemia, prolungamento dell'INR ed epatomegalia, cosa fare?

- A. Procedere inizialmente solo con screening infettivologico per virus minori perché la causa principale è di natura infettiva
- B. Valutare bene l'anamnesi per escludere eventuale tossicità da farmaci epatotossiche
- C. Praticare screening infettivologico per virus epatotropi maggiori e minori, escludere tossicità da paracetamolo e da sostanze tossiche, escludere assunzione di prodotti a base di erbe, alfa-1 anti-tripsina, Ig totali, ANA, anti-LKM1, cupruria e ceruloplasmina
- D. B+C

APPROFONDIMENTO IN MERITO ALLE PRINCIPALI CAUSE DI EPATOPATIA IN ETA' PEDIATRICA

- **SCREENING INFETTIVOLOGICO:** negativo per virus dell'Epatite A, Epatite B, Epatite C, Epatite E, Morbillo, Parotite, Rosolia, Herpes Simplex Virus, EBV, Citomegalovirus, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19 e HHV-6
- **NON RIFERITO ABUSO DI SOSTANZE EPATOTOSSICHE**
- **ESCLUSO DANNO EPATICO INDOTTO DA ASSUNZIONE DI PRODOTTI A BASE DI ERBE**
- **TOSSICITÀ DA FARMACI:** negativa
- **DEFICIT DI ALFA-1 TRISPINA:** alfa-1 anti-tripsina nella norma
- **SIEROLOGIA PER CELIACHIA:** negativa
- **MALATTIA DI WILSON:** ceruloplasmina e cupruria nella norma
- **ESCLUSIONE DI ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO**
- **EPATITE AUTOIMMUNE:** Immunoglobuline Totali: IgG 17.5 g/l; autoanticorpi (ANA, SMA, LKM1) *in corso di refertazione*



PROPRIETA' N-ACETILCISTEINA A LIVELLO EPATICO



Nell'insufficienza epatica acuta correlata al paracetamolo, protegge il fegato reintegrando i livelli di glutazione epatico e agendo come substrato alternativo per la disintossicazione del metabolita di reazione, N-acetil-chinoneimina (NAPQI), del paracetamolo.

Miglioramento dell'estrazione di ossigeno dal tessuto epatico, sul flusso sanguigno regionale e sulle difese antiossidanti

Può anche aiutare a ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno e la disfunzione mitocondriale

150 mg/kg di peso corporeo in 250 mL di glucosata al 5% in 1 ora

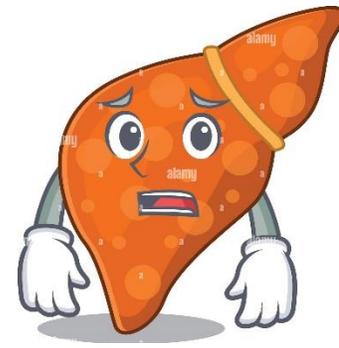
seguiti da

50 mg/kg in 4 ore con soluzione glucosata al 5%

seguiti da

100 mg/kg in 16 ore sempre in soluzione glucosata al 5% che può essere ripetuta fino alla normalizzazione dell'encefalopatia e dell'INR

La situazione si complica !



	28/01	29/01	30/01	31/01	01/02	v.n.
Bil. Tot (mg/dl)	16.81	17.57	18.29	17.97	19.59	0.2-1.2
Bil. Dir (mg/dl)	13.04	14.12	14.75	14.59	14.34	0-0.5
AST (U/l)	2125	2004	1774	1525	1564	0-34
	1995	1887	1867	1662	1594	0-55
	74		53	69	57	18-72
	1.56	1.46	1.71	1.73	2.09	0.8-1.2
	3.4	3.3	3.3	3.1	3,0	3.8-5.4



TERAPIA
IN ATTO

UDCA

VITAMINA K

NA

150 mg/kg in 20'
poi 50 mg/kg in
4 ore

100 mg/prokg in
16 h

100 mg/prokg in
24 h

100 mg/prokg in
24 h

**Coagulopatia non
responsiva alla
Vitamina K**

Criteria Pediatric Acute Liver Failure Study Group

Insorgenza acuta di malattia epatica senza evidenza

Evidenza biochimica di grave danno epatico

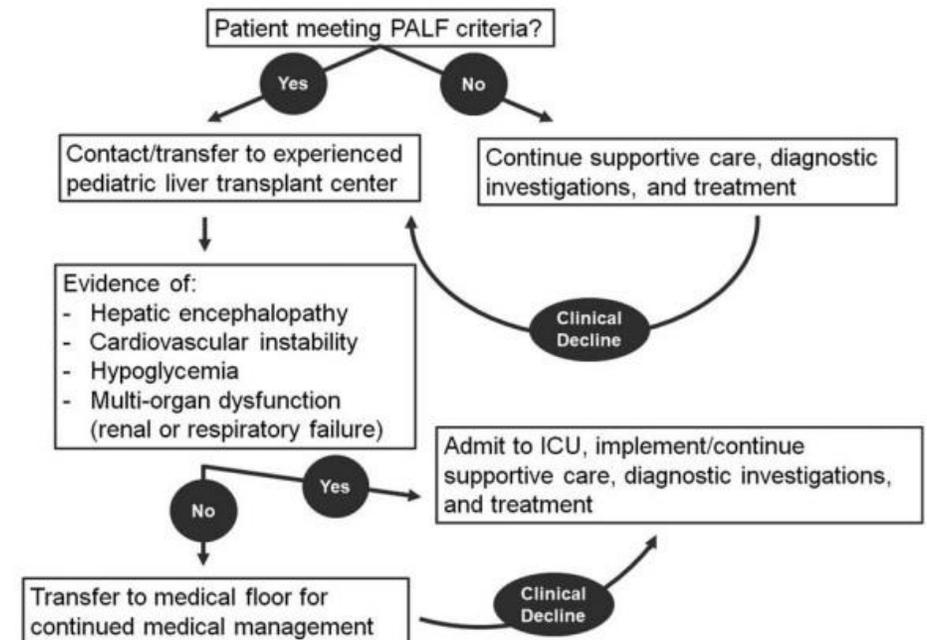
Coagulopatia non corretta dalla vitamina K

- Tempo di protrombina (PT) 15 s o INR 1,5 o superiore
- PT \geq 20 s o INR \geq 2 a prescindere dall'encefalopatia

Downloaded from <http://journals.aapublications.com> on 04/11/14

North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure

*James E. Squires, †Estella M. Alonso, ‡Samar H. Ibrahim, §Vania Kasper, ||Mohit Kehar, ¶Mercedes Martinez, and *Robert H. Squires



A general management algorithm for patients meeting PALF study entry criteria. PALF = pediatric acute liver failure.

Una volta stabilito il contesto più appropriato per l'assistenza clinica, dovrebbe essere condotto un approccio diagnostico e gestionale coordinato su 4 fronti :

- **TEST SPECIFICI DEL FEGATO** per valutare il grado di infiammazione, lesione e funzionalità;
- **TEST GENERALI** per valutare le comorbilità ematologiche, renali, pancreatiche, neurologiche ed elettrolitiche;
- **STRATEGIA DI VALUTAZIONE** basata sull'esame fisico e di laboratorio per **COMPLICANZE** in evoluzione;
- **INDAGINI DIAGNOSTICHE** basate sull'età per stabilire un'eziologia il più rapidamente possibile

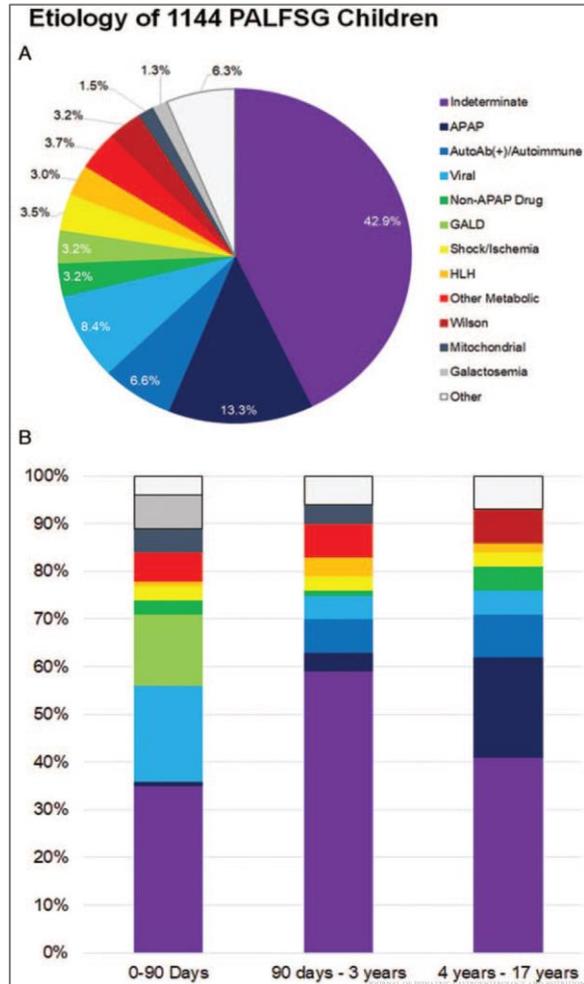
Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure: ESPGHAN and NASPGHAN 2022

Sruti Mishra¹, Pallavi Pallavi²

Affiliations + expand

PMID: 35410966

[Free article](#)



Criteria di Insufficienza Epatite Acuta in età Pediatrica

(Tutti e tre i componenti richiesti)

Insorgenza acuta di malattia epatica senza evidenza di malattia epatica cronica

Evidenza biochimica di grave danno epatico

- Nel 30% - 50% dei casi **manca una causa identificata** di danno epatico
- **Cause virali**
- **L'Epatite Autoimmune** dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con insufficienza epatica acuta
- **Danno epatico indotto da farmaci (Acetaminofene causa principale)**
- Altri farmaci (gli antiepilettici sono i più comuni)
- **Danno epatico indotto da prodotti a base di erbe** (Kava, tè di corteccia di salice, *Atractylis gummifera*, tè verde, *Teucrium polium*, olio di mentuccia, integratori per la perdita di peso prevalentemente nei pazienti adulti)
- **Malattie metaboliche e genetiche**
- **Cause cardiovascolari** (sindrome di Budd-Chiari (BCS), malattia veno-occlusiva (VOD), disfunzione cardiaca)
- **Linfoistiosi emofagocitica**
- **Cause oncologiche**

CRITERI PER TRASFERIMENTO PRESSO UN CENTRO TRAPIANTI

- Insufficienza respiratoria imminente
- Shock sistemico che richiede utilizzo di vasoattivi
- Peggioramento dello stato mentale con o senza iperammonemia
- Insufficienza Renale acuta con necessità di praticare dialisi



A questo punto che fareste?

A. Inviare la paziente presso un centro trapianti

B. Estendere la ricerca ad altre cause di natura infettiva essendo questa la causa principale di insufficienza epatica acuta pediatrica

C. Sospettare la diagnosi di Epatite Autoimmune anche in assenza dell'esito degli autoanticorpi ed avviare terapia steroidea

CARATTERISTICHE DELL'EPATITE AUTOIMMUNE

	EAI tipo I	EAI tipo II	EAI sieronegativa
Incidenza	1,5-3/100,00	<0,5/100,000	
Età d'esordio	Peripuberali e adulti	Bambini e adolescenti con età mediana di 7 anni	Ad ogni età
Sesso	75-80% dei casi nel sesso femminile	75-80% dei casi nel sesso femminile	
Sintomi all'esordio	<ul style="list-style-type: none"> • Esordio insidioso • Nel 20% con cirrosi 	<ul style="list-style-type: none"> • Esordio acuto • Insufficienza epatica (25%) • Relapse frequenti 	Epatite acuta sintomatica
Cirrosi all'esordio	Frequente	Rara	Rara
Ipergammaglobulinemia	Frequente	Rara	Possibile
Lesioni biliari	Di modesta entità	Assenti	Possibile
Autoanticorpi tipici	ANA e/o SMA	LKM1, LC1	Assenti
Concomitanti patologie autoimmuni	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidite autoimmune • Malattia reumatica 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroidite autoimmune • Diabete mellito • Vitiligine 	
MICI associata	Possibile	Rara	Rara
Risposta al trattamento	Generalmente buona	Buona con rare eccezioni	Generalmente buona

Punteggio diagnostico per la diagnosi di Epatite Autoimmune (Alvarez et al., J Hepatol 1999)

Condizione	Livello decisionale	Punteggio
Sesso Femminile		+2
Ratio ALP:ALT	<1.5 1.5 – 3.0 >3.0	+2 0 -2
γ -globuline o IgG superiori alla norma	>2 1.5 – 2.0 1.0 . 1.5 <1	+3 +2 +1 0
ANA, ASMA o LKM1	> 1:80 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0
Positività AMA		-4
Marcatore di epatite virale	Presenti Assenti	-3 +3
Assunzione di farmaci epatotossici	Si No	-4 +1
Consumo di alcol giornaliero	< 25 g/giorno > 60 g/giorno	+2 -2
Istologia epatica	Epatite da interfaccia Rosette delle cellule epatiche Nessuna delle due Alterazioni vie biliari Altre forme	+3 +1 -5 -3 -3
Presenza di altre malattie autoimmuni		+2
Positività per altri marcatori immunologici	(anti-SLA, anti-actina, anti-LC1, P-ANCA)	+2
HLA DR3 o DR4		+1
Risposta alla terapia	Completa Recidive	+2 +3
Interpretazione dello score		
Pre-trattamento	EAI definitiva EAI probabile	>15 10-15
Post-trattamento	EAI definitiva EAI probabile	>17 12-17

Score pre-trattamento: 14

Epatite Autoimmune probabile

Alvarez F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999 Nov;31(5):929-38.

Criteri semplificati per la diagnosi di Epatite Autoimmune (Hennes et al.; Hepatol 2008)

Points	Parameter
	ANA or SMA
+1	≥ 1:40
+2	≥ 1:80
+2	LKM ≥ 1:40
+2	SLA positive*
	IgG
+1	Upper normal limit
+2	> 1.1 times upper normal limit
	Liver histology
+1	Compatible with AIH [†]
+2	Typical of AIH [†]
+2	Absence of viral hepatitis

Score pre-trattamento: 4

Diagnosi probabile se score >6

Diagnosi certa se score >7

In entrambi i casi gli score sono stati applicati, in mancanza dell'esito degli autoanticorpi perché ancora in corso di refertazione

Hennes EM et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76..

...COSA ABBIAMO FATTO?

Considerata l'esclusione delle principali cause infettive di epatite acuta (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HSV, Adenovirus, Enterovirus, Parvovirus B19)

Considerata inoltre l'anamnesi negativa per abuso di alcool, sostanze di abuso, farmaci ed altre sostanze potenzialmente epatotossiche

Data la storia di concomitante patologia autoimmune (Artrite Idiopatica Giovanile Idiopatica di tipo Poliarticolare)

Considerato il lieve aumento dei valori di IgG pari a 17.5 g/l ed il lieve aumento della frazione gamma al quadro proteico elettroforetico (20.8 %)

Considerato inoltre le condizioni cliniche della paziente in lieve peggioramento come suggerito dall'aumento dei valori di bilirubina totale (17 g/l) e della bilirubina diretta (14 g/l) e dei valori di INR pari a 2.09, in aumento rispetto ai giorni precedenti

Considerato il punteggio allo score per Epatite Autoimmune pari a **14** che definiva la diagnosi di Epatite Autoimmune come **probabile**, pertanto

NEL SOSPETTO DI EPATITE AUTOIMMUNE INIZIAVA TERAPIA STEROIDEA

Inizia terapia steroidea con Metilprednisolone in bolo al dosaggio di 60 mg/die (pari a 0,86 mg/prokg/die, massima dose somministrabile 60 mg/die)

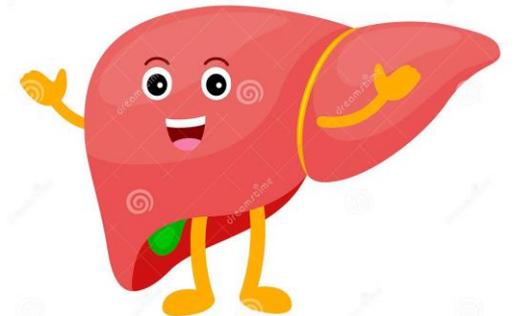
Giunge intanto l'esito degli autoanticorpi specifici:

ANA: Assenti

Anti-LKM1: 35.70 U/ml (<15 negativo)



VIENE CONFERMATA LA DIAGNOSI DI EPATITE AUTOIMMUNE DI TIPO II



AGGIORNAMENTO SCORE DIAGNOSTICO ALLA LUCE DELL'ESITO DEGLI AUTOANTICORPI

Punteggio diagnostico per la diagnosi di Epatite Autoimmune (da Alvarez et al; J Hepatol 1999)

Condizione	Livello decisionale	Punteggio
<i>Sesso Femminile</i>		+2
<i>Ratio ALP:ALT</i>	<1.5 1.5 - 3.0 >3.0	+2 0 -2
<i>γ-globuline o IgG superiori alla norma</i>	>2 1.5 - 2.0 1.0 - 1.5 <1	+3 +2 +1 0
<i>ANA, ASMA o LKM1</i>	> 1:80 1:80 1:40 < 1:40	+3 +2 +1 0
<i>Positività AMA</i>		-4
<i>Marcatori di epatite virale</i>	Presenti Assenti	-3 +3
<i>Assunzione di farmaci epatotossici</i>	Si No	-4 +1
<i>Consumo di alcol giornaliero</i>	< 25 g/giorno > 60 g/giorno	+2 -2
<i>Istologia epatica</i>	Epatite da interfaccia Rosette delle cellule epatiche Nessuna delle due Alterazioni vie biliari Altre forme	+3 +1 -5 -3 -3
<i>Presenza di altre malattie autoimmuni</i>		+2
<i>Positività per altri marcatori immunologici</i>	(anti-SLA, anti-actina, anti-LC1, P-ANCA)	+2
<i>HLA DR3 o DR4</i>		+1
<i>Risposta alla terapia</i>	Completa Recidive	+2 +3
Interpretazione dello score		
<i>Pre-trattamento</i>	EAI definita EAI probabile	>15 10-15
<i>Post-trattamento</i>	EAI definita EAI probabile	>17 12-17

Score post-trattamento: 19

Epatite Autoimmune definita

Alvarez F, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999 Nov;31(5):929-38.

Criteri semplificati per la diagnosi di Epatite Autoimmune (Hennes et al; Hepatol 2008)

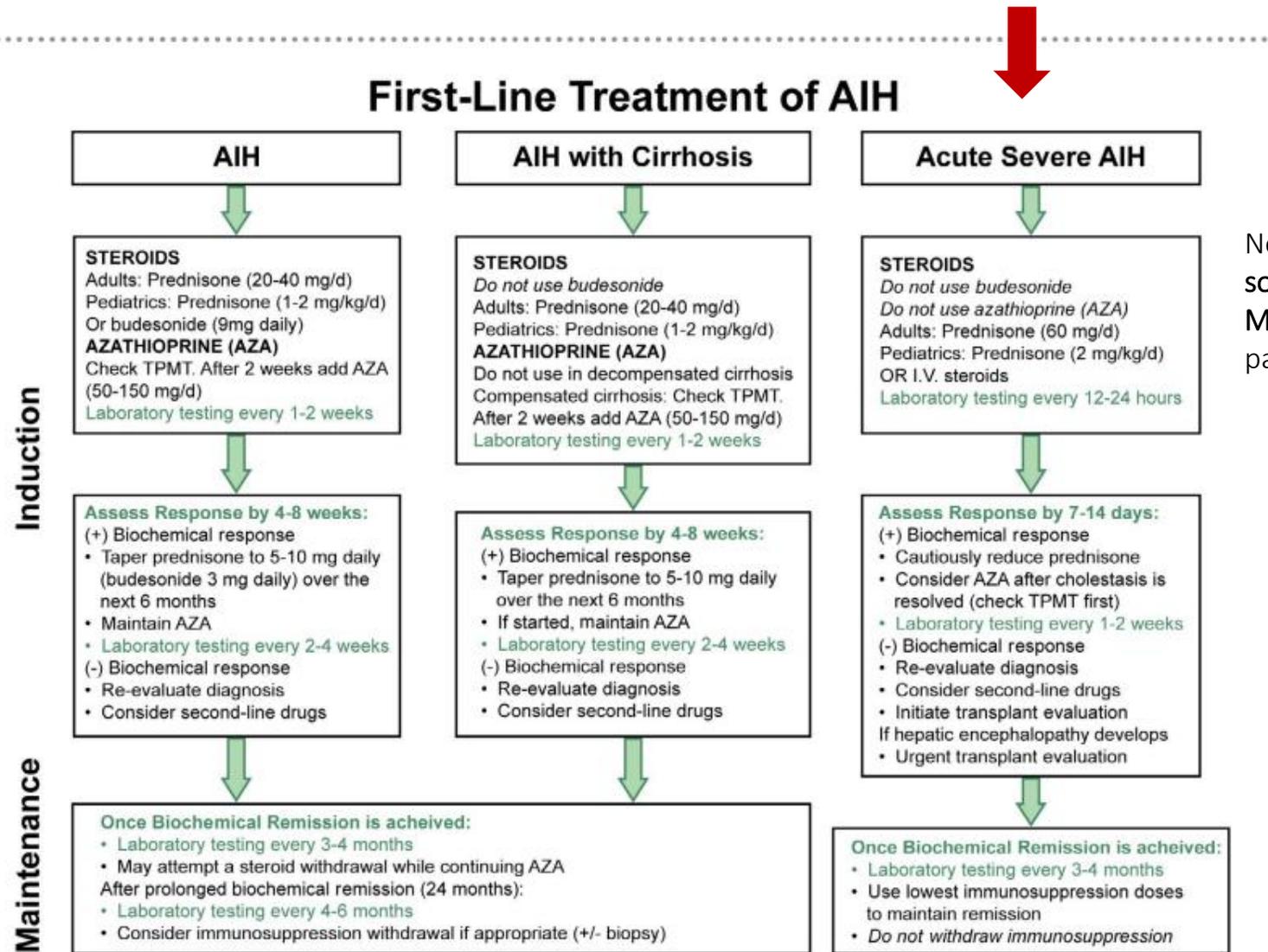
Points	Parameter
+1	ANA or SMA ≥ 1:40
+2	≥ 1:80
+2	LKM ≥ 1:40
+2	SLA positive* IgG Upper normal limit
+1	> 1.1 times upper normal limit
+2	Liver histology Compatible with AIH [†]
+1	

»Esistono punteggi affidabili per la diagnosi di EAI con elevata sensibilità e specificità e l'ultimo punteggio semplificato che tiene conto solo di quattro parametri sembra più facile per l'uso quotidiano nella pratica clinica; l'assenza, tuttavia, di un gold standard definito per la diagnosi di EAI rende impossibile l'esecuzione di studi precisi sulla sensibilità e specificità e, **pertanto, i medici devono considerare i punteggi diagnostici solo come un aiuto alla diagnosi di EAI**»

Zachou K, et al, Review article: autoimmune hepatitis -- current management and challenges. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Oct;

diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76..

STRATEGIE TERAPEUTICHE



Nel caso di Federica abbiamo somministrato terapia EV con Metilprednisolone per 3 giorni, e poi siamo passati alla terapia steroidea per via orale

ANDAMENTO CLINICO E LABORATORISTICO DOPO INIZIO DELLA TERAPIA STEROIDEA

EVOLUZIONE CLINICA

Miglioramento delle condizioni cliniche generali

EVOLUZIONE LABORATORISTICA



	01/02	02/02	03/02	04/02	05/02	07/02	09/02	11/02	v.n.
Bil. Tot (mg/dl)	19.59	19.58	17.0	16.8	15.04	13.68	12.52	11.34	0.2-1.2
Bil. Dir (mg/dl)	14.34	13.52	13.94	11.45	11.83	10.29	9.14	8.62	0-0.5
AST (U/l)	1564	1088	682	584	515	545	496	419	0-34
ALT (U/l)	1594	1437	1206	1218	1166	1463	1446	1433	0-55
Ammonio (micromol/l)	57	127	103	121	88	77	70	50	18-72
PT-INR	2.09	1.99	1.85	1.87	1.73	1.58	1.48	1.31	0.8-1.2
	3.0	3.3	3.2	3.2	3.0	3.3	3.2	3.6	3.8-5.4
				4263	4076		4925	5388	2879-1 2669
	1 mg/pro Kg EV	1 mg/pro Kg EV	1 mg/proKg EV	1 mg/proKg					
	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	13 mg/kg/die	

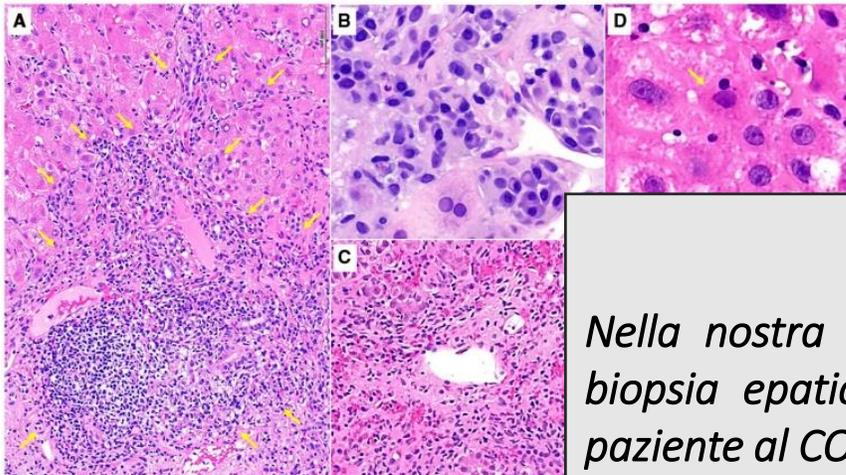
La normalizzazione laboratoristica può avvenire più lentamente, ma nel nostro caso ad averci tranquillizzati è stati il **mancato peggioramento laboratoristico**

Infatti si è assistito ad una progressiva riduzione dell'INR

E CHE RUOLO HA LA BIOPSIA EPATICA?

SECONDO LE ATTUALI LINEE GUIDA LA BIOPSIA EPATICA E' NECESSARIA PER CONFERMARE LA DIAGNOSI DI EAI, CLASSIFICARE L'INFIAMMAZIONE E PER VALUTARE LA FIBROSI

Inoltre quando si considera la sospensione dell'immunosoppressione dopo almeno 1 anno di remissione completa dei biomarcatori, la biopsia epatica è obbligatoria per documentare l'assenza di infiammazione



Nella nostra paziente è stata programmata in due occasioni l'esecuzione della biopsia epatica che tuttavia non è stato possibile eseguire per positività della paziente al COVID-19

pagnata da
nel 47%. La

zione finché

l'immunosoppressione empirica non migliora l'ipocoagulabilità.

TAKE HOME MESSAGE



- La diagnosi di Epatite Autoimmune deve essere considerata in tutti i pazienti con insufficienza epatica acuta
- In corso di terapia steroidea, la normalizzazione laboratoristica può procedere lentamente, pertanto è importante valutare la risposta clinica ed il mancato peggioramento laboratoristico
- I punteggi diagnostici vanno interpretati solo come un aiuto alla diagnosi di Epatite Autoimmune
- Punto di domanda aperto: *La biopsia epatica è sempre necessaria per porre diagnosi di Epatite Autoimmune ??*
- In corso di terapia steroidea tenere sempre d'occhio le complicanze sistemiche

Grazie per l'attenzione!