

Caso clinico

Specializzanda: Dott.ssa Diletta Saitta

Anamnesi

Leonardo - 17 anni

Febbre da 5 giorni (TC max 39°C); da 2 giorni febbre serotina.

Dal giorno precedente insorgenza di inappetenza, astenia ingravescente, epigastralgia, nausea con un episodio di vomito. Alvo chiuso a feci da 6 giorni, aperto a gas. Riferita inoltre emissione di urine ipercromiche.

Iniziata terapia con amoxicillina / acido clavulanico, sostituita il giorno precedente con claritromicina per la persistenza della febbre.

Eseguito tampone molecolare per SARS-CoV2, con esito negativo.

Non patologie degne di nota in APR e familiare.

Nega assunzione di farmaci.

Esame obiettivo

Condizioni generali discrete, vigile e reattivo; parametri vitali nella norma

Subittero; non petecchie; rash maculare fugace al tronco durante la valutazione

Faringe lievemente iperemico ai pilastri anteriori

Obiettività cardio-respiratoria nei limiti della norma

Addome piano, trattabile, non dolente né dolorabile, corda colica in FIS

Epatosplenomegalia: fegato a 2-3 cm dall'arco costale, milza a 1-2 cm

Linfoadenopatie laterocervicali, inguinali e ascellari

Non edemi

Esame obiettivo neurologico nella norma

Esami ematochimici in PS

- ❑ **Emocromo:** Hb 15.2 g/dl, HT 42.7%, GB 12840 di cui N 2750 (21.4%), L 6300 (49.1%), **LUC 3000 (23.4%)**, PLT 212000
- ❑ **Chimica:** glicemia 126 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, PCR 0.5 mg/dl, **AST 277 U/L, ALT 362 U/L, GGT 150 U/L, LDH 707 U/L, BT 5.08 mg/dl, BD 4.15 mg/dl**, proteine totali 7 g/dl, alfa-amilasi 56 UI/L, lipasi 24.7 U/L (albumina 3.7 g/dl, **acidi biliari 227.7 uM/L**)
- ❑ **Coagulazione:** **PT 17.3 s, INR 1.33, PTT 29.5 s**, fibrinogeno 277 mg/dl (ATIII 123%)
- ❑ **EGA venoso:** nella norma

Ecografia addome completo in PS

- ❑ **Fegato:** dimensioni aumentate, ecostruttura finemente disomogenea; lieve edema periportale
- ❑ **Milza:** dimensioni aumentate (DL 16.5 cm), ecostruttura omogenea
- ❑ Non dilatazione delle **vie biliari** intra ed extra epatiche
- ❑ **Pancreas:** nei limiti
- ❑ Numerosi **linfonodi** ovalari, aspecifici, con asse corto < 1 cm in sede peri pancreatica ed in corrispondenza dell'ilo epatico (maggiore di 25 mm)

Ragioniamo insieme...



Epatomegalia

Ittero

Epatomegalia



Segni e sintomi associati

Danno

Funzione epatica

Epatomegalia

Segni e sintomi associati

- Splenomegalia
- Ittero
- Febbre
- Vomito e/o diarrea
- Ascite
- Sintomi neurologici: alterazione dello stato mentale, tremori
- Segni indiretti di ipertensione portale: caput medusae
- Segni di malnutrizione o obesità
- Ipertensione o ipotensione arteriosa
- Tachicardia, tachipnea o soffi cardiaci
- Petecchie e/o ecchimosi
- Linfadenopatie
- Anomalie oculari: cataratta, anelli di Kayser-Fleischer
- Dismorfismi o anomalie ossee e/o articolari

Danno

Funzione epatica

Epatomegalia

Segni e sintomi associati

- Splenomegalia
- Ittero
- Febbre
- Vomito e/o diarrea

Ascite

Sintomi neurologici: alterazione dello stato mentale, tremori

Segni indiretti di ipertensione portale: caput medusae

Segni di malnutrizione o obesità

Ipertensione o ipotensione arteriosa

Tachicardia, tachipnea o soffi cardiaci

Petecchie e/o ecchimosi

Linfadenopatie

Anomalie oculari: cataratta, anelli di Kayser-Fleischer

Dismorfismi o anomalie ossee e/o articolari

Danno

Funzione epatica

Red Flags

TABLE 14.8 Red Flags Suggesting Serious Liver Disease in a Patient with Hepatomegaly

History

History of prolonged hyperbilirubinemia in infancy
History of neurologic or psychiatric disease
Previous blood transfusion, intravenous drug use
Past history of hepatitis
Delayed puberty
Gastrointestinal bleeding
Family history of chronic liver or kidney disease

Physical Examination

Hard or nodular liver
Splenomegaly
Ascites
Prominent abdominal venous pattern
Growth retardation

Muscle wasting

Digital clubbing

Palmar erythema

Spider angiomata

Arthritis

Papular acrodermatitis

Kayser-Fleischer rings

Mental status changes

Asterixis

Laboratory Test Results

Prolonged prothrombin time

Hypoglycemia

Decreased serum albumin

Red Flags

TABLE 14.8 Red Flags Suggesting Serious Liver Disease in a Patient with Hepatomegaly

History

History of prolonged hyperbilirubinemia in infancy
History of neurologic or psychiatric disease
Previous blood transfusion, intravenous drug use
Past history of hepatitis
Delayed puberty
Gastrointestinal bleeding
Family history of chronic liver or kidney disease

Physical Examination

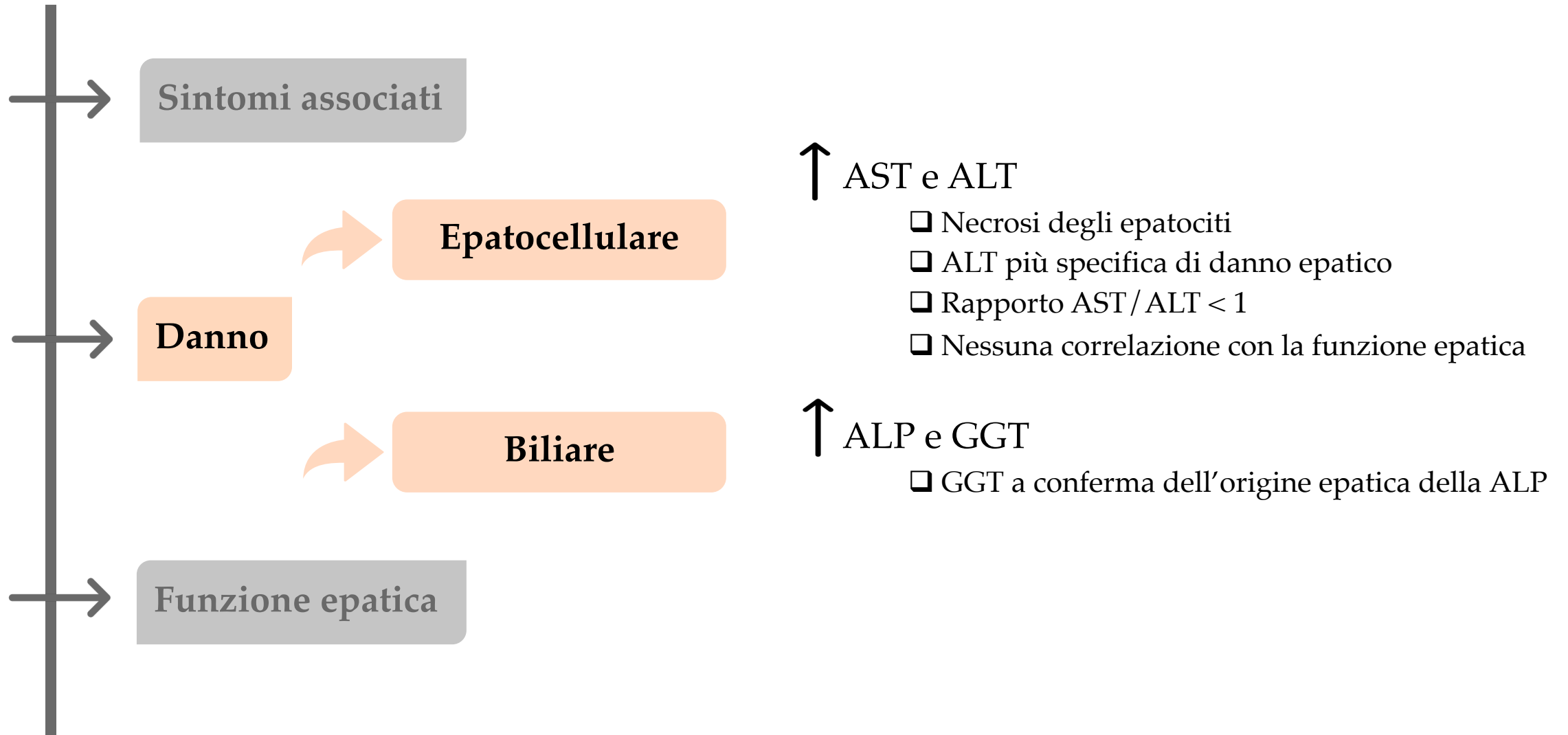
Hard or nodular liver
Splenomegaly
Ascites
Prominent abdominal venous pattern
Growth retardation

Muscle wasting
Digital clubbing
Palmar erythema
Spider angiomata
Arthritis
Papular acrodermatitis
Kayser-Fleischer rings
Mental status changes
Asterixis

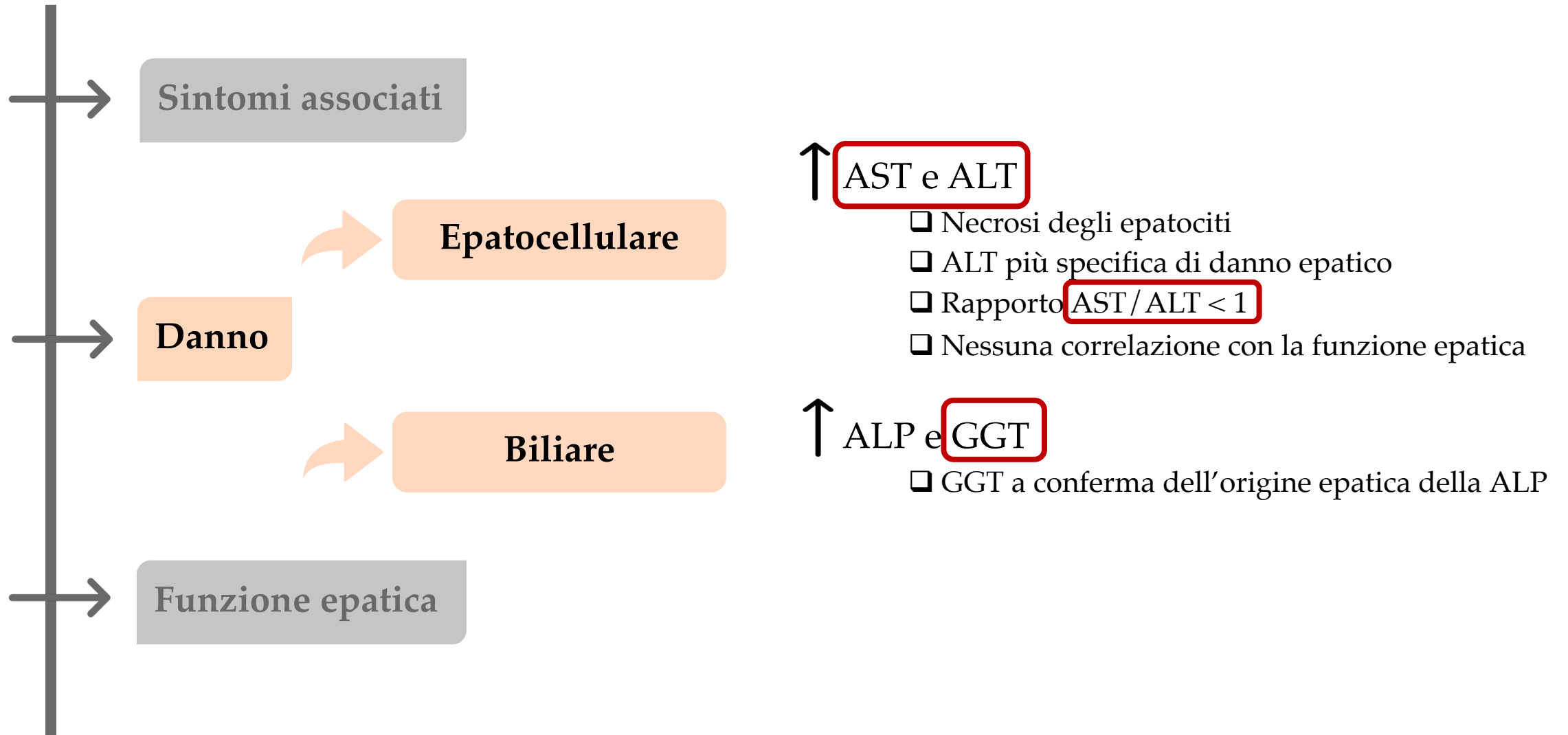
Laboratory Test Results

Prolonged prothrombin time
Hypoglycemia
Decreased serum albumin

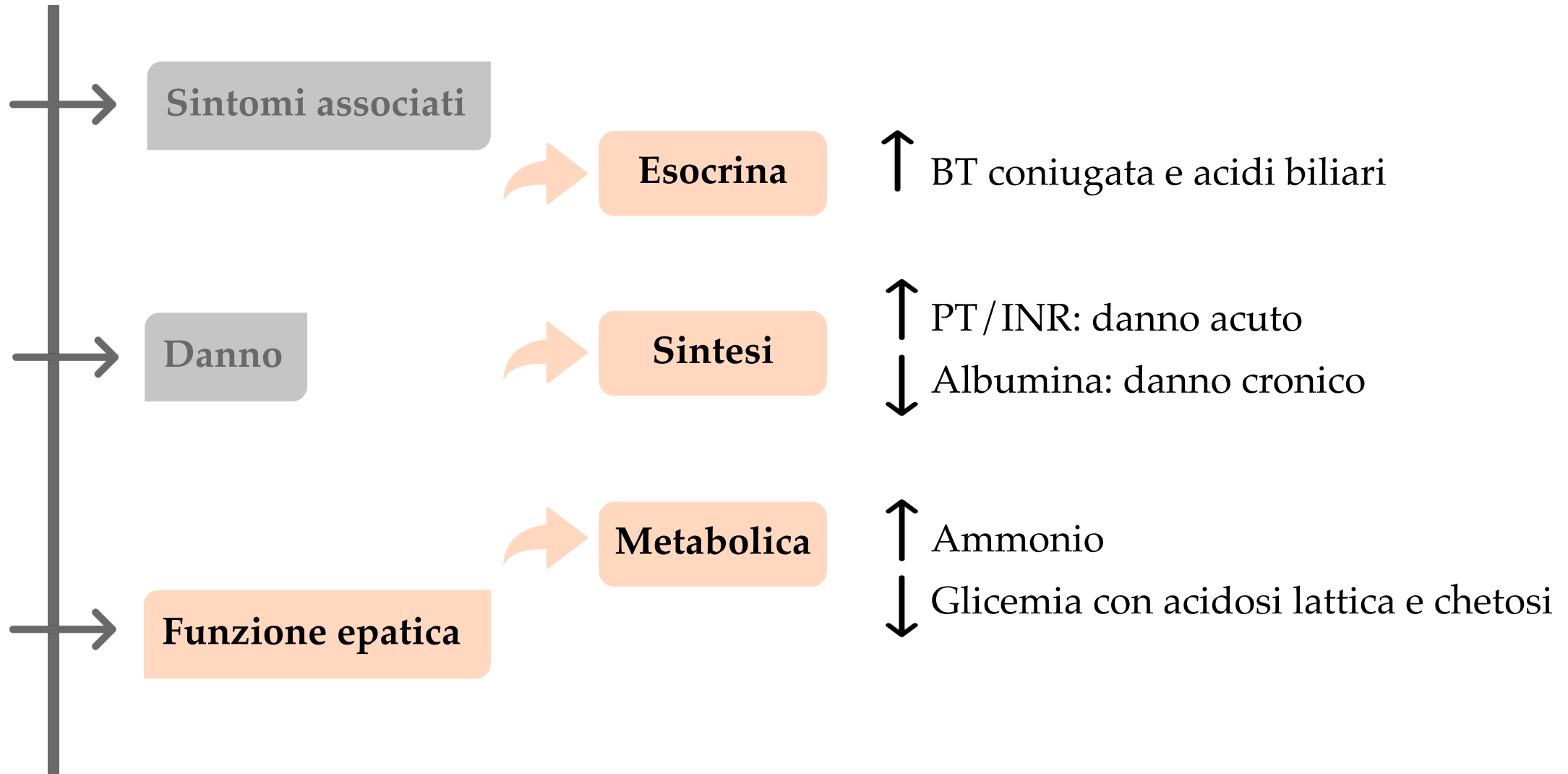
Epatomegalia



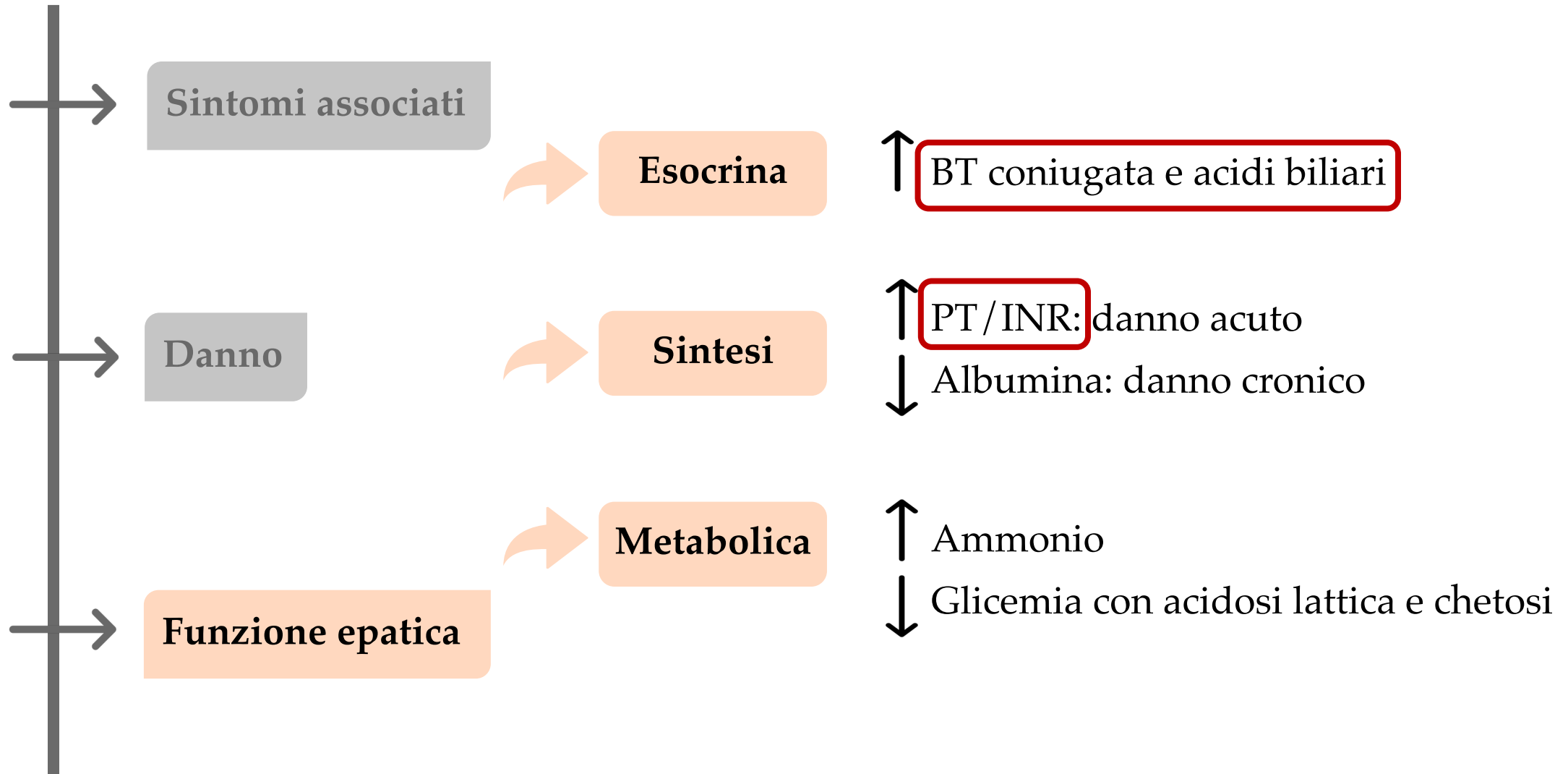
Epatomegalia



Epatomegalia



Epatomegalia

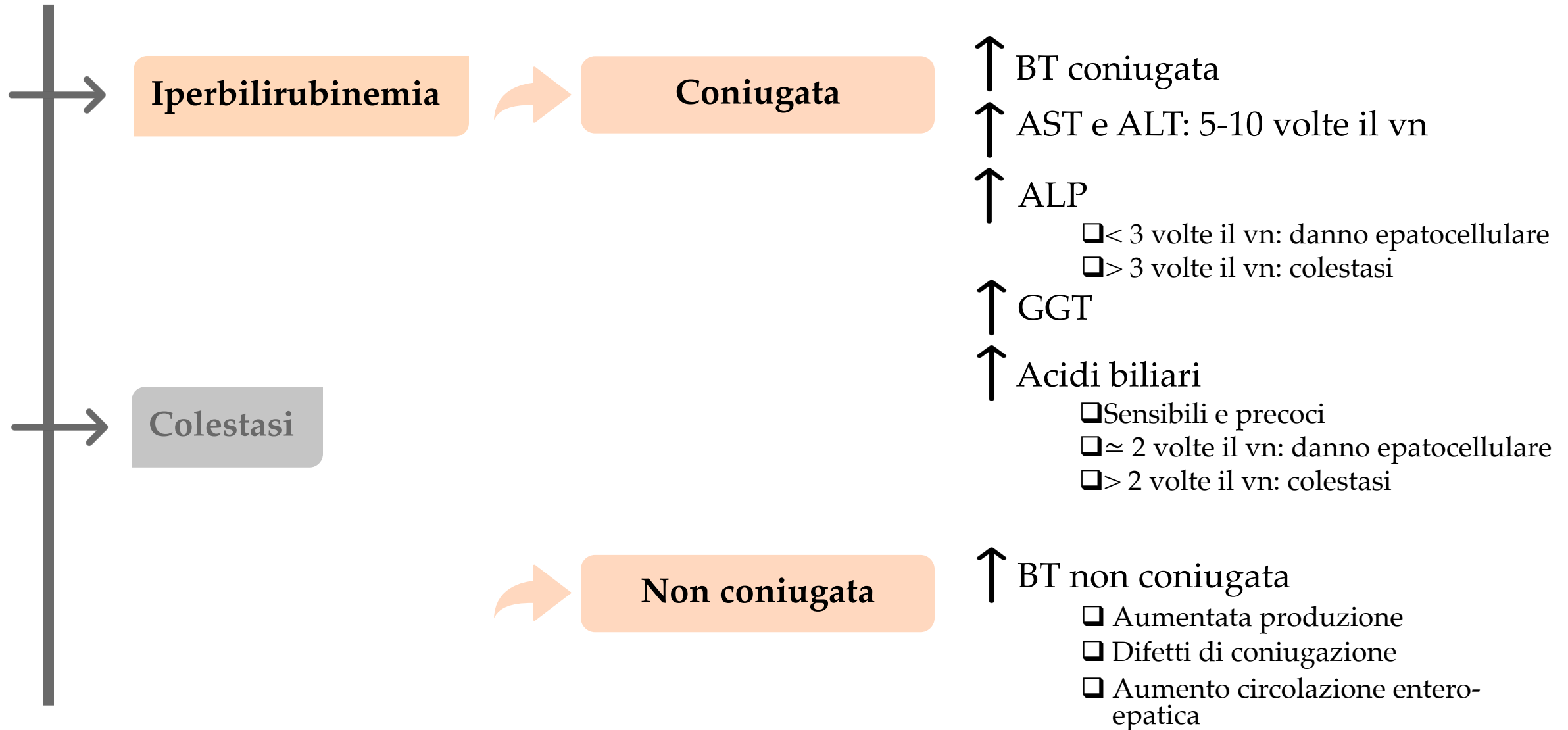


Ittero

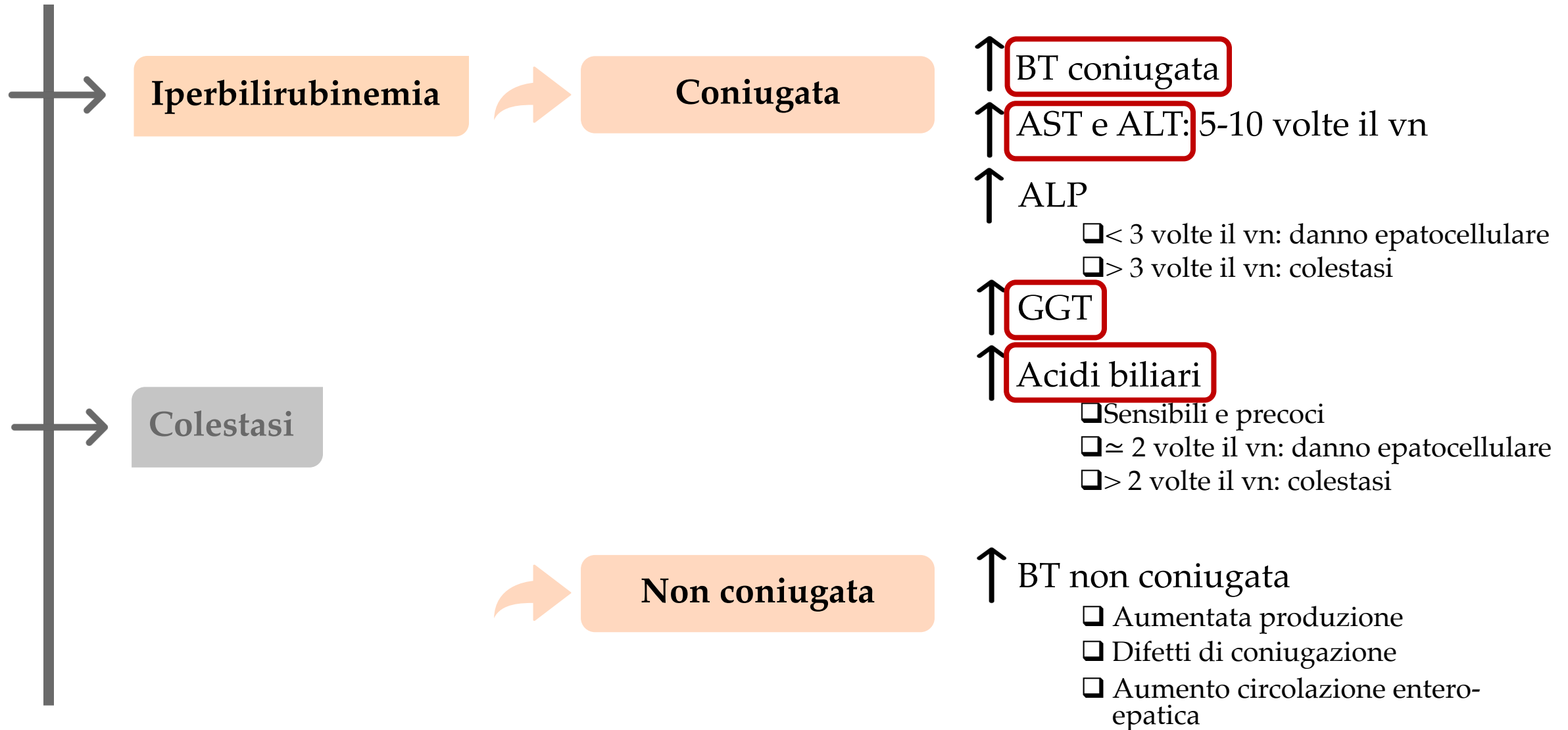
Iperbilirubinemia

Colestasi

Ittero



Ittero



Ittero

Iperbilirubinemia

Intraepatica

Non dilatazione delle vie biliari

- ❑ Danno epatocellulare
- ❑ Difetto di escrezione
- ❑ Lesione dei dotti intraepatici

Colestasi

Extraepatica

Dilatazione delle vie biliari

- ❑ Ostruzione biliare

Ittero

Iperbilirubinemia

Intraepatica

Non dilatazione delle vie biliari

- Danno epatocellulare
- Difetto di escrezione
- Lesione dei dotti intraepatici

Colestasi

Extraepatica

Dilatazione delle vie biliari

- Ostruzione biliare

Ricapitolando...



- ✓ Epatomegalia associata a febbre, linfadenopatie e LUC 23%
 - ✓ Red Flags: splenomegalia e allungamento PT/INR
- ✓ Danno misto epatocellulare e biliare: ipertransaminasemia e iperbilirubinemia coniugata con colestasi intraepatica
- ✓ Lieve disfunzione epatica esocrina e di sintesi (danno acuto)
- ✓ Ecografia epatica: edema periportale e linfonodo all'ilo epatico

Jaundice in Child or Adolescent

History—associated symptoms
risk factors
exposures
past medical history
family history

Physical examination

Findings suggesting specific diagnosis

No

Yes

Fractionation of bilirubin

Confirmatory diagnostic studies

Conjugated <20% of total
<2 mg/dL

Conjugated >20% of total
>2 mg/dL

Diagnosis = UNCONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA

Diagnosis = CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA

Diagnosis = CONJUGATED HYPERBILIRUBINEMIA

PT
Albumin
Glucose
ALT, AST
Alkaline phosphatase, GGT

Markedly ↑ ALT, AST
Mildly ↑ alkaline phosphatase

Alkaline phosphatase
>3 times normal
Mildly ↑ ALT, AST

Obstructive process
↓
Ultrasonography
MRCP, ERCP, or PTC
↓
Definitive diagnosis

Looking for evidence of: ← No Yes → Specific treatment



1. Infection (viral serology)
HAV IgM
HbsAg
anti-HBc
EBV
2. Wilson disease
serum ceruloplasmin
urine copper
liver biopsy
3. Drugs or toxins
4. Autoimmune hepatitis
autoantibodies (ANA, ASMA, anti-LKM)
serum globulin
liver biopsy

Ipotesi diagnostiche

1

Infezioni

2

**Epatite
autoimmune**

3

**Malattia di
Wilson**

4

**Farmaci e
tossine**

Infezioni

- ❑ Causa molto comune
- ❑ **Anamnesi** di viaggi in aree endemiche o fattori di rischio
- ❑ **Sintomi** associati: mialgia, nausea, vomito e febbre
- ❑ **Eziologia**: virus epatotropi o altre infezioni virali (EBV, CMV, HSV, HHV6, parvovirusB19, adenovirus, norovirus, echovirus, enterovirus)
- ❑ **Diagnosi**: sierologie e PCR

Epatite autoimmune

- ❑ Età scolare e adolescenza, sesso femminile
- ❑ **Anamnesi** di altre patologie autoimmuni concomitanti
- ❑ **Sintomi** associati: mialgia, nausea, vomito e febbre
- ❑ **Esordio** variabile: può mimare un'epatite acuta virale; più frequente esordio insidioso
- ❑ **Diagnosi**: aumento IgG e autoanticorpi (ASMA-ANA o LKM)

M. Di Wilson

- ❑ Età scolare e adolescenza
- ❑ **Anamnesi** familiare (autosomica recessiva)
- ❑ **Sintomi** associati: segni di ipertensione portale, neurologici e psichiatrici
- ❑ **Esordio** variabile: ipertransaminasemia, epatite acuta o cronica, insufficienza epatica acuta, cirrosi
- ❑ **Diagnosi**: ceruloplasmina, cupruria, cupremia, biopsia epatica

Farmaci e tossine

- ❑ **Anamnesi** di assunzione congrua o incongrua di farmaci, alcol, uso di droghe, esposizione a tossine ambientali
- ❑ Possibile reazione idiosincrasica o dose-correlata
- ❑ **Esordio** variabile: epatite acuta, insufficienza epatica acuta, colestasi
- ❑ **Diagnosi**: reversibilità del quadro clinico alla sospensione del farmaco

Esami eseguiti in reparto

- ❑ **Esame urine:** ipercromiche, PS 1017, **bilirubina 2 mg/dl, urobilinogeno 12 mg/dl**, al sedimento 2-4 leucociti per campo
- ❑ **Esami ematici:** ammonio 37.1 ug/dl, lattato 1.38 mmol/l
- ❑ **Striscio di sangue periferico:** l'osservazione al microscopio conferma la formula strumentale ed evidenzia la presenza di numerosi **linfociti attivati**
- ❑ **RX torace:** diffuso ispessimento delle pareti bronchiali per manifestazioni di peribronchite

Esami eseguiti in reparto

Screening infettivologico completo:

- ❑ **Virus epatotropi:** HBV, HCV e HAV negativi
- ❑ **EBV:** IgG anti-EBNA e anti-VCA negative – **IgM anti-VCA 1.88 – PCR positiva con 7.266.000 copie/ml**
- ❑ **CMV:** IgG positive – IgM valore limite – PCR negativa
- ❑ **HHV6:** IgG positive – IgM valore limite
- ❑ **Virus varicella-zoster:** IgG positive – IgM negative
- ❑ **HSV-2:** negativo
- ❑ **HIV-1/2:** negativo
- ❑ **Parvovirus-B19:** IgG positive – IgM negative
- ❑ **Toxoplasma:** negativo
- ❑ **Leishmania:** sierologia negativa – PCR negativa

Esami eseguiti in reparto

Screening infettivologico completo:

- ❑ **Virus epatotropi:** HBV, HCV e HAV negativi
- ❑ **EBV:** IgG anti-EBNA e anti-VCA negative – **IgM anti-VCA 1.88 – PCR positiva con 7.266.000 copie/ml**
- ❑ **CMV:** IgG positive – IgM valore limite – PCR negativa
- ❑ **HHV6:** IgG positive – IgM valore limite
- ❑ **Virus varicella-zoster:** IgG positive – IgM negative
- ❑ **HSV-2:** negativo
- ❑ **HIV-1/2:** negativo
- ❑ **Parvovirus-B19:** IgG positive – IgM negative
- ❑ **Toxoplasma:** negativo
- ❑ **Leishmania:** sierologia negativa – PCR negativa



**Epatite
acuta da
EBV**

Esami eseguiti in reparto

- ❑ **Dosaggio ceruloplasmina:** 0.34 g/L
- ❑ **Protidogramma:** lieve aumento delle gamma globuline
- ❑ **Dosaggio immunoglobuline:** IgG 10.72 g/l, IgM 4.82 g/l
- ❑ **Autoimmunità:** ANA, LKM, LC1, AMA, ANCA; **ASMA 1:40**, priva di significato patologico
- ❑ **Funzionalità tiroidea:** TSH 0.46, FT3 2.29, FT4 1.89, Ab anti tireoglobulina 24.8; lieve alterazione dell'asse, programmata ripetizione a distanza

Ecografia del collo in reparto

- ❑ **Ecografia linfonodi collo e sovraclaveari:** bilateralmente linfonodi aumentati di dimensioni, corticale disomogenea, areole di attivazione. I maggiori in sede sottomandibolare e retroangolomandibolare bilateralmente (a destra 29 x 14 mm, a sinistra 43x11 mm). Lievemente ispessiti ed iperecogeni i tessuti molli sottocutanei in sede sottomandibolare bilateralmente.

Epatite da EBV

Table 1 Liver disorders associated with Epstein-Barr virus infections	
Acute liver disorders	Acute hepatitis (with or without features of IM) Cholestasis or cholestatic hepatitis ALF
Chronic liver disorders	Chronic active hepatitis (may mimic AIH) Granulomatous hepatitis Vanishing bile duct syndrome Precipitation of AIH Precipitation of acute-on-chronic-liver failure
Liver transplant setting	PTLDs Non-PTLD EBV syndromes

Epatite da EBV

Epatite acuta

Severità variabile:

- Ipertransaminasemia asintomatica (90% dei casi)
- Epatite acuta auto-limitantesi
- Insufficienza epatica acuta

Caratteristiche cliniche:

- Danno epatocellulare (solitamente con AST < 1000 U/L)
- Meno frequente danno misto epatocellulare e colestatico (ittero 5-10% dei casi)

Epatite da EBV

Epatite acuta

Da sospettare **in caso di** pazienti che presentano:

- Splenomegalia
- Linfadenopatie diffuse
- Linfocitosi
- Manifestazioni tipiche di un'infezione virale

Diagnosi:

- Clinica suggestiva
- Sierologia specifica (NB cross-reattività con altri anticorpi di herpesvirus e HEV)
- PCR (metodo più affidabile)

Epatite da EBV

Epatite acuta

Terapia:

- Terapia di supporto
- Nei rari casi di infezione severa: farmaci antivirali (ganciclovir o valganciclovir) con o senza corticosteroidi

Prognosi:

- Risoluzione spontanea
- Possibile trigger per epatite autoimmune (da 3 a 5 mesi dopo l'infezione)
- Epatite cronica da EBV
- Fattore di rischio per carcinomi epatobiliari

Terapia

- ❑ Supporto idro-elettrolitico mediante fluidoterapia
- ❑ **Movicol** 13.9 g / die
- ❑ **Konakion** 10 mg / die
- ❑ **Ciproxin** 500 mg 2vv / die
- ❑ **UDCA** 300 mg 2vv / die

Monitoraggio durante il ricovero

	Giorni dall'ingresso in ospedale								
	I	II	III	IV	V	VI	VIII	X	XIV
GB (10 ³ /uL)	12840	12550		14340	11330	11030	8070	7380	7020
N (10 ³ /uL)	2750	1930		1560	1560	1740	1690	1450	1500
L (10 ³ /uL)	6300	6840		9010	6870	6940	4840	4430	4510
LUC (%)	23.4%	23.4%		19.8%	20.2%	13.9%	11.5%	13.9%	8.3%
AST (U/L)	277	301	408	329	222	191	115	67	66
ALT (U/L)	362	393	460	465	364	339	235	148	98
GGT (U/L)	150		163	219	220	236	189	135	66
ALP (U/L)				252	308				
BT (mg/dl)	5.08		4.61	4.61	3.88	3.23	1.82	1.27	0.99
BD (mg/dl)	4.15		3.62	3.76	3.24	2.6	1.36	0.97	0.73
LDH (U/L)	707			656	607		543	489	432
PT/INR	1.33		1.15	1.15	1.12	1.13	1.13	1.09	1.1

Follow – up 14 gg

- ❑ **Esami ematochimici:** Hb 12.6 g/dl, GB 7020 di cui N 1500 (21.4%), L 4510 (64.2%), LUC 580 (8.3%), PLT 376000, bilirubina totale 0.99 mg/dl, bilirubina diretta 0.73 mg/dl, ALT 98 U/L, AST 66 U/L, GGT 66 U/L, LDH 432 U/L, Na 136, INR 1.10
- ❑ **Ecografia del collo:** bilateralmente sempre evidenti linfonodi aumentati di dimensioni, ecostruttura disomogenea, areole di attivazione. I maggiori in sede sottomandibolare e retroangolomandibolare bilateralmente (a destra fino a circa 32x12 mm ed a sinistra fino a circa 35x11 mm).
- ❑ **Ecografia epatica e vie biliari:** fegato di dimensioni invariate, ecostruttura finemente disomogenea. Non dilatate le vie biliari intra- ed extra-epatiche. Colecisti distesa a contenuto transonico e pareti non ispessite. Un linfonodo ovalare, aspecifico, con asse corto inferiore ad 1 cm in corrispondenza dell'ilo epatico. Milza di dimensioni aumentate (diametro longitudinale di 18,2 cm), globosa, ecostruttura omogenea.
- ❑ In programma ripetizione esami di **funzionalità tiroidea** e **screening celiachia**

Bibliografia

- Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis (Elsevier, 2018)
- Bunchorntavakul C, Rajender Reddy K. Epstein-Barr Virus and Cytomegalovirus Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Jun; 49(2): 331-346
- Shkalim-Zemer V, Shahar-Nissan K, Ashkenazi-Hoffnung L, Amir J, Bilavsky E. Cholestatic Hepatitis Induced by Epstein-Barr Virus in a Pediatric Population. *Clin Pediatr (Phila).* 2015 Oct; 54(12): 1153-7
- Leonardsson H, Páll Hreinsson J, Löve A e Björnsson ES. Hepatitis due to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus: clinical features and outcomes. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Aug; 52(8): 893-897
- Teijido J, Tillotson K e Liu JM. A rare presentation of Epstein-barr virus infection. *J Emerg Med.* 2020 Feb; 58(2): e71-e73



Se stai camminando per strada e senti un rumore di zoccoli dietro di te, non voltarti aspettandoti di vedere una zebra. Aspettati un cavallo.

Dott. Theodore E. Woodward