



# **Approccio razionale al bambino con ipertransaminasemia**



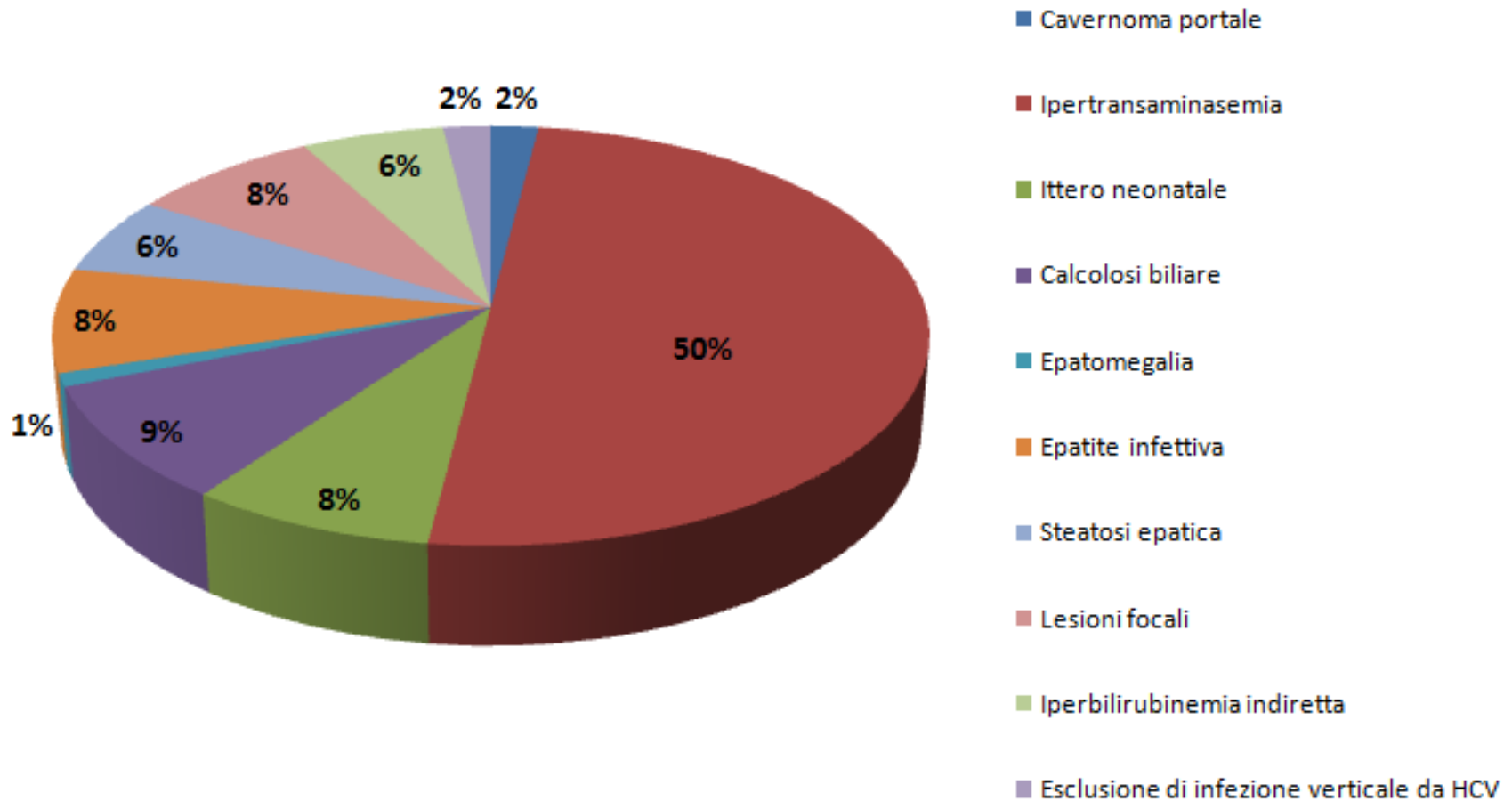
**DOTT.SSA FEDERICA FERRARI, MD, PhD**

*Dipartimento delle malattie di Genere, della Genitorialità, del bambino e dell'adolescente*

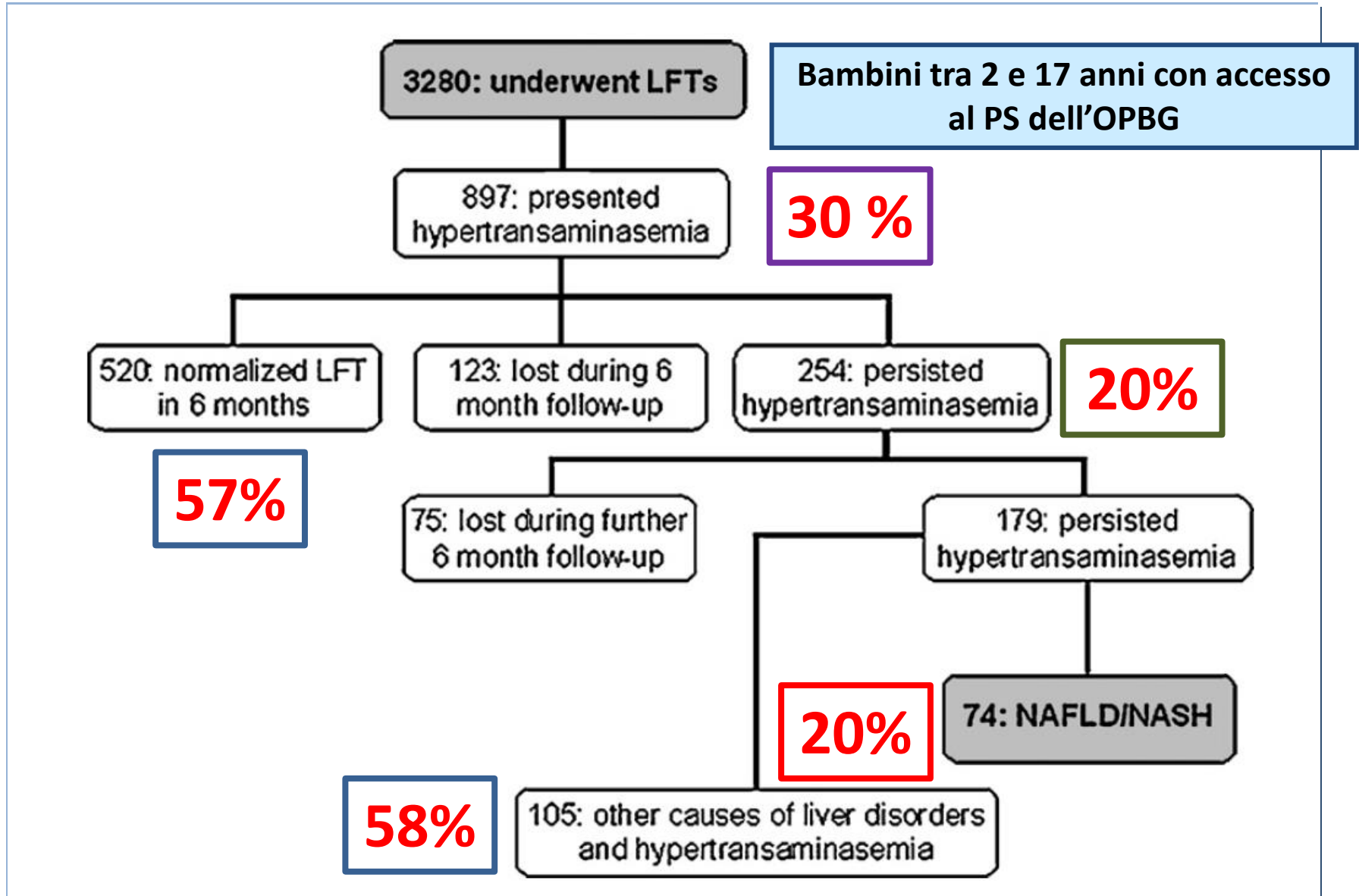
*UOC PEDIATRIA - Ospedale Sant'Eugenio*

# Ipertransaminasemia: l'entità del problema

## Motivo di ricorso a visita epatologica



# Ipertransaminasemia: l'entità del problema

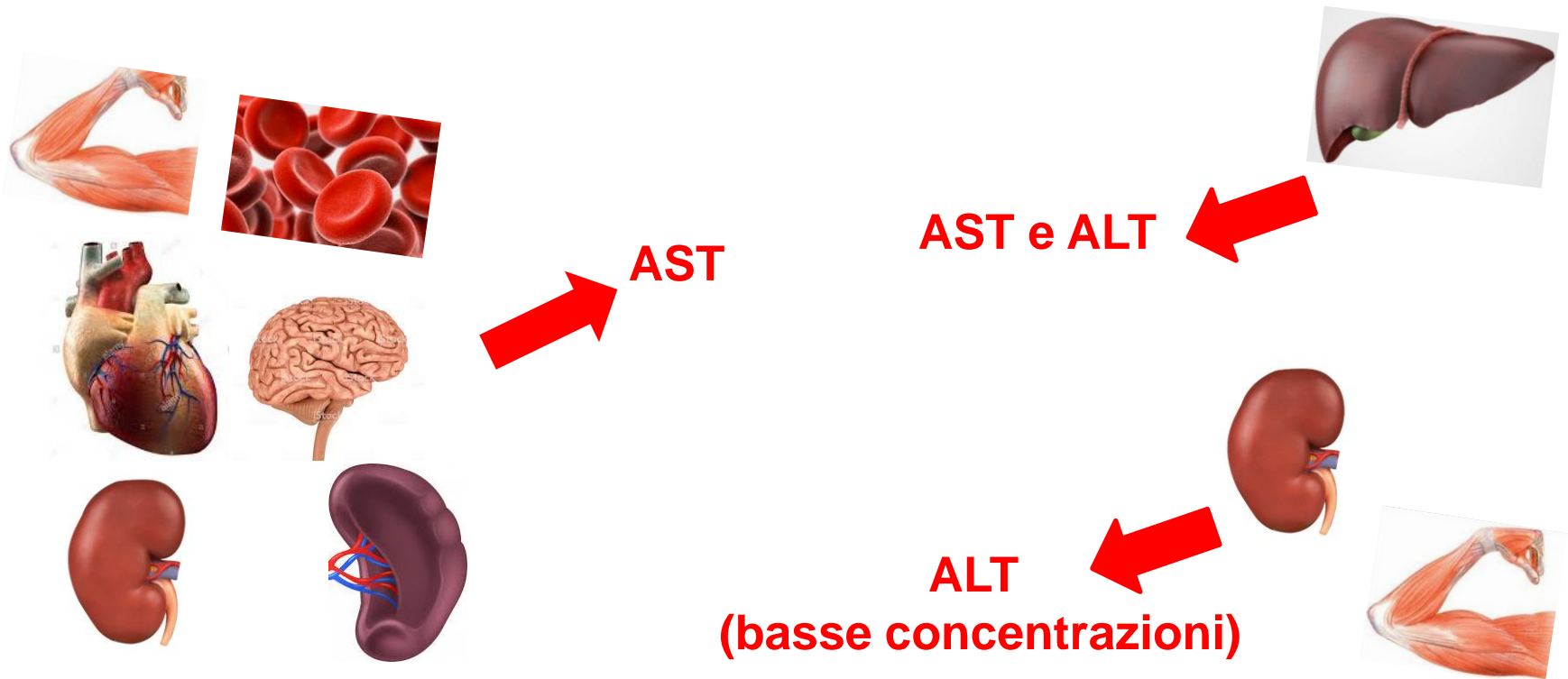


# Approccio ragionato all'ipertransaminasemia

- ❖ Quale è l'organo di origine?
- ❖ Quali sono i valori di riferimento?
- ❖ Da quanto tempo persiste?



# 1. Quale è l'organo di origine?

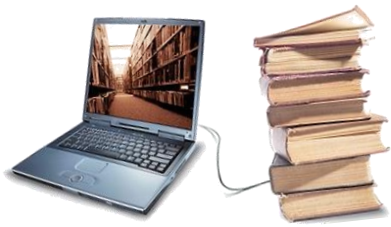


- ALT: elevata specificità per un danno epatico
  - Localizzazione citosolica
  - Emivita più lunga

# Approccio ragionato all'ipertransaminasemia

- ❖ Quale è l'organo di origine?
- ❖ Quali sono i valori di riferimento?
- ❖ Da quanto tempo persiste?





NIH Public Access

Author Manuscript

*Gastroenterology*. Author manuscript; available in PMC 2011 April 1.

Published in final edited form as:

*Gastroenterology*. 2010 April ; 138(4): 1357–1364.e2. doi:10.1053/j.gastro.2009.12.052.

**SAFETY study: Alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease**

Jeffrey B. Schwimmer, M.D.<sup>1,2,3</sup>, Winston Dunn, M.D.<sup>4</sup>, Gregory J. Norman, Ph.D.<sup>5</sup>, Perrie E. Pardee, B.S.<sup>1</sup>, Michael S. Middleton, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>, Nanda Kerkar, M.D.<sup>6,7</sup>, and Claude B. Sirlin, M.D.<sup>3</sup>

Negli USA:

- Mediana ULN per ALT: 53 U/L (range 30-90 UI/L);
- Maschi: 50 U/L (range 30-70 UI/L); Femmine: 40 U/L (range 29-65 UI/L)



Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine Aminotransferase Levels in Children: European Paediatric HCV Network

\*Kirsty England, \*Claire Thorne, \*Lucy Pembrey, †Pier-Angelo Tovo, and \*‡Marie-Louise Newell

**England K. *JPGN* 2009**

- Età < 18 mesi: M 60 U/L; F 55 U/L.
- Età > 18 mesi: M 40 U/L; F 35 U/L.

**TABLE 2.** Reference values for alanine aminotransferase levels for males and females at selected ages

Age	Sex	Centiles ALT levels (UI/L)				
		5	10	50	90	95
Birth	M	7.45	9.19	19.78	44.47	56.43
	F	6.78	8.75	20.36	44.09	54.26
1 mo	M	11.27	13.33	24.69	47.73	58.03
	F	10.56	12.79	24.73	46.71	55.71
3 mo	M	13.97	16.11	27.47	49.32	58.87
	F	12.96	15.16	26.36	45.73	53.44
6 mo	M	14.66	16.67	27.10	46.77	55.32
	F	13.52	15.52	25.28	41.24	47.40
12 mo	M	13.11	14.71	22.89	38.04	44.59
	F	12.10	13.83	22.07	34.87	39.63
18 mo	M	11.80	13.16	20.00	32.55	37.97
	F	10.77	12.39	19.87	30.89	34.83
2 y	M	11.29	12.53	18.73	30.00	34.84
	F	9.73	11.61	18.37	28.18	31.53
5 y	M	11.67	13.01	19.91	33.18	39.16
	F	8.02	10.13	17.88	26.00	28.35

## A practical approach to the child with abnormal liver tests

Thierry Lamireau<sup>a,\*</sup>, Valérie McLin<sup>b</sup>,  
Valério Nobili<sup>c</sup>, Pietro Vajro<sup>d</sup>

*Clin Res Hepatol Gastroenterol (2014)*

**Table 1** Proposed upper limit of normal (ULN) for alanine aminotransferase (ALT) levels in children.

ALT ULN (IU/L)	Boys	Girls
Infants	60	55
Children	40	35
Adolescents	26	22

- **Ipertransaminasemia lieve:** fino a 2 volte il valore max normale
- **Ipertransaminasemia moderata:** tra 2-10 volte il valore max normale
- **Ipertransaminasemia severa:** >10 volte il valore max normale

**Il grado di aumento delle transaminasi non ha valore predittivo né diagnostico né prognostico.**



### 3. Da quanto tempo persiste l'ipertransaminasemia?



- Ipertransaminasemia acuta: < 6 mesi
- Ipertransaminasemia cronica: > 6 mesi

Transitori aumenti con successiva normalizzazione non devono allarmare;  
al contrario aumenti anche lievi ma perduranti possono essere spia di  
epatopatia cronica.

# IPERTRANSAMINASEMIA: le cause

## ORIGINE EPATICA

## ORIGINE EXTRAEPATICA

## PATOLOGIE SISTEMICHE CON COINVOLGIMENTO EPATICO SECONDARIO

Obesità (NAFLD)

Infezioni virali (virus epatotropi  
e non epatotropi, virus  
minori)

Epatopatie autoimmuni

Patologie biliari

Malattia celiaca

Malattie infiammatorie croniche

Malattia di Wilson

Deficit di Alfa1-antitripsina

Altre malattie genetico-metallo

Cause tossiche: farmaci, alcol,

Altre cause/ipertransaminasemia  
criptogenica

Miopatie



le

le

che

Sepsi

Neoplasie (leucemie, linfomi)

Malattie infiammatorie  
sistemiche (connettiviti)

Malattie infettive (brucellosi,  
leishmaniosi)

Endocrinopatie (distiroidismi,  
ipopituitarismo, insufficienza  
surrenalica primitiva, Sd. di  
Turner)

# IPERTRANSAMINASEMIA: Quando valorizzare e quando banalizzare?



Una corretta anamnesi ed un attento esame obiettivo sono fondamentali per orientarsi nella diagnosi di un bambino con ipertransaminasemia



# IPERTRANSAMINASEMIA : COME ORIENTARSI?

## ANAMNESI

Storia gravidica e perinatale; aborti ripetuti; Consanguineità

Abitudini alimentari, avversione per alcuni cibi

Episodi di ipoglicemia

Sviluppo psico-motorio e accrescimento staturale-ponderale

Provenienza geografica e adozione; viaggi in zone endemiche

Trasfusioni di sangue/emoderivati

Contatti stretti con pz affetti da HBV, HCV, HAV

Ingestione di alimenti contaminati

Diario delle vaccinazioni

Familiarità per malattie autoimmunitarie o per epatopatia;

Precedente epatopatia; comorbidità

Storia clinica (calo ponderale, prurito, ittero, vomito, diarrea, episodi di sanguinamento)

Assunzione recente di farmaci



Malattie genico-  
metaboliche



Epatiti infettive



Epatopatie  
autoimmuni



Tossicità da farmaci

# IPERTRANSAMINASEMIA : COME ORIENTARSI?

## ESAME OBIETTIVO

- Valutazione dell'aspetto generale, della crescita staturale-ponderale e dello sviluppo puberale
- **FACIES:** presenza di dismorfismi o anomalie tipiche di alcune patologie
- **CUTE:** colorito, lesioni da grattamento, spider naevi, eritema palmare, circolo venoso superficiale, acanthosis nigricans.
- **ADDOME:** aspetto (globoso, disteso); CA; dimensioni e consistenza di fegato e milza, presenza di ascite.
- **CUORE:** toni cardiaci, soffi, PA
- **MUSCOLI:** astenia, difficoltà motorie, pseudoipertrofia dei polpacci
- **OCCHI:** subittero sclerale
- **LINFONODI:** dimensioni, localizzazione, consistenza, dolorabilità
- **POLMONI:** valutazione aspetto generale, MV, PV, ippocratismo digitale.

# IPERTRANSAMINASEMIA : COME ORIENTARSI?



**EPATOPATIA CLINICAMENTE EVIDENTE**



**IPERTRANSAMINASEMIA ISOLATA**

# 1° STEP: RE-TESTING



## ORIGINAL ARTICLE

The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children

Nina Bugeac, Avi Pacht, Hanna Mandel, Theodore Iancu, Ada Tamir, Isaac Srugo, Ron Shaoul

*Arch Dis Child* 2007;92:1109–1112. doi: 10.1136/adc.2007.121194

## Hypertransaminasemia in childhood as a marker of genetic liver disorders

RAFFAELE IORIO, ANGELA SEPE, ANTONIETTA GIANNATTASIO, FRANCESCO CIRILLO, AND ANGELA VEGNENTE  
Department of Pediatrics, University of Naples "Federico II", Via Sergio Pansini n. 5, 80131 Naples, Italy

Dal 25% al 75% dei bambini normalizza le transaminasi spontaneamente.

## Quando ri-testarle?

### **Clinical recommendation**

Aminotransferase levels should be retested upon finding hypertransaminasemia in asymptomatic patients. At this time, the levels of CPK (for muscular disease) and GGT (for biliary involvement) should also be evaluated. An accurate clinical history and physical examination are of paramount importance for guiding an appropriate investigation and avoiding expensive and unnecessary tests.

**Table 2 Retesting panel; first, second, and third line investigations in children with asymptomatic mild hypertransaminasemia**

Retesting panel <sup>1</sup>	First line panel		Second and third line panels
	Liver function tests	Etiology tests	
ALT	Conjugated and unconjugated bilirubin	Viral markers (HAV, HBV, HCV)	Urinary copper, molecular ATP B7 analysis
AST	Protein electrophoresis	Minor hepatotropic viruses serology	HCV RNA, HBV DNA
CPK	Serum albumin	(e.g., EBV, CMV)	Genetic and metabolic enlarged screening <sup>2</sup> ("non-alcoholic fatty liver disease bin")
GGT	Prothrombin time and partial thromboplastin time	Ceruloplasmin, serum copper	Sweat test
	Blood cell count	ANA, SMA, LKM, LCI, anti-SLA, total IgG	Fecal elastase, steatocrit
	Hepatic ultrasonography	Serum $\alpha$ 1 antitrypsin	Other hepatic imaging techniques (MRI, ERCP, CT, etc.)
	If only AST elevation is confirmed: PEG test and electrophoresis for macro-AST	EMA, tTgasi IgA, deamidated AGA IgA (< 2 yr), total IgA	Liver biopsy <sup>3</sup> Jejunal biopsy (after celiac disease serology)

**First step:** All potential hepatotoxic medications or home-remedies should be stopped prior to work-up [4]. *Next, liver tests should be repeated to confirm results [5,6] and should include GGT and CPK.*

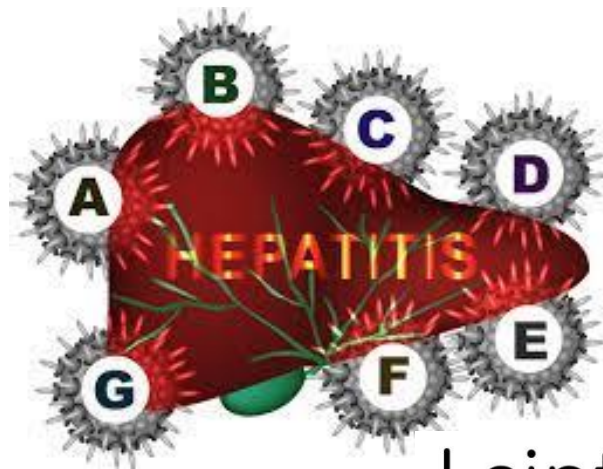
If the patient's history or physical examination suggests a particular disease, selected first-line investigations should already be part of the retesting panel.

Historically, a hypertransaminasemia duration of approximately 6 mo has been arbitrarily used to determine chronic liver disease. *However, it is unwise to wait for 6 mo before investigating a possible cause of liver damage, as some hepatopathies, such as autoimmune liver disease or Wilson's disease, can become rapidly life-threatening without appropriate treatment.*

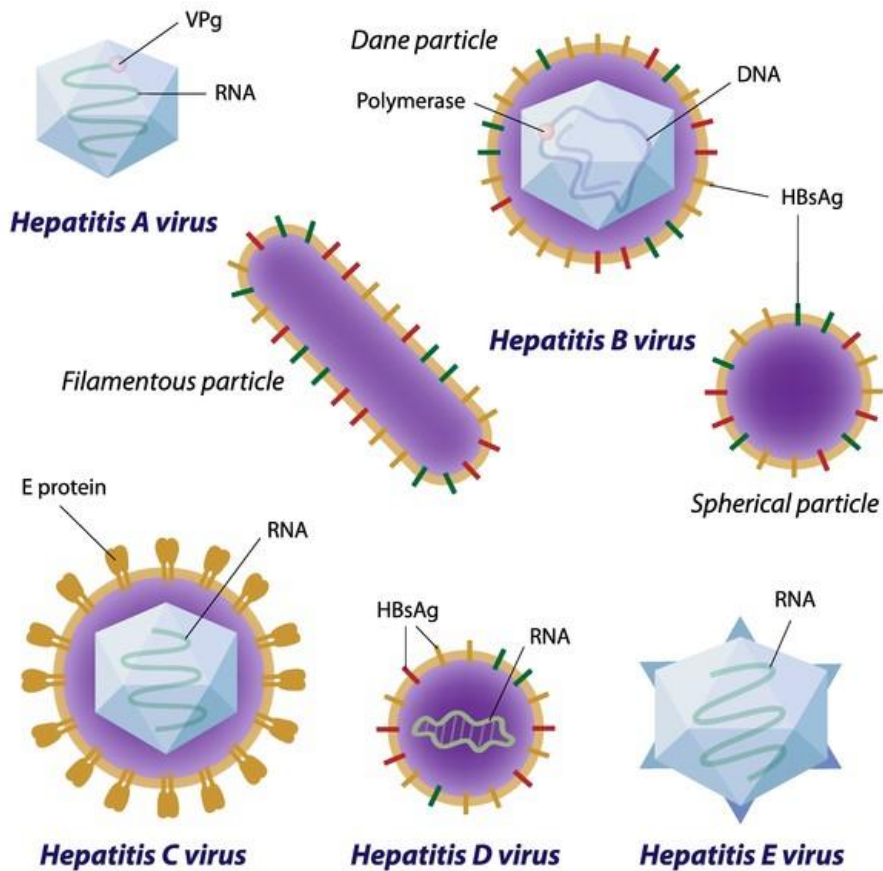


# IPERTRANSAMINASEMIA: le cause

ORIGINE EPATICA	ORIGINE EXTRAEPATICA	PATOLOGIE SISTEMICHE CON COINVOLGIMENTO EPATICO SECONDARIO
Obesità (NAFLD)	Miopatie	Sepsi
Infezioni virali (virus epatotropi maggiori e minori)	Miocardiopatie	Neoplasie (leucemie, linfomi)
Epatopatie autoimmuni	Nefropatie	Malattie infiammatorie sistemiche (connettiviti)
Patologie biliari	Pancreatopatie	Malattie infettive (brucellosi, leishmaniosi)
Malattia celiaca	Malattie emolitiche	
Malattie infiammatorie croniche intestinali	Macro-AST	Endocrinopatie (distiroidismi, ipopituitarismo, insufficienza surrenalica primitiva, Sd. di Turner)
Malattia di Wilson		
Deficit di Alfa1-antitripsina		
Altre malattie genetico-metaboliche		
Cause tossiche: farmaci, alcol, droghe		
Altre cause/ipertransaminasemia criptogenica		



# I sintomi dell'epatite



# EFFETTI DELLA PANDEMIA SARS-COV2

Disease Outbreak News

Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country



World Health Organization



## PAZIENTE PEDIATRICO CON **SOSPETTA EPATITE ACUTA** DI **EZIOLOGIA SCONOSCIUTA**

*ALGORITMO DIAGNOSTICO DA IMPLEMENTARE DA PARTE DEI PEDIATRI DI FAMIGLIA,  
DEI MEDICI DI MEDICINA GENERALE E DEI MEDICI IN PRONTO SOCCORSO*

Al di là dell'ittero, non vi sono segni e/o sintomi chiaramente orientativi di epatite acuta. Attualmente, perciò, non vi è indicazione a modificare i normali algoritmi diagnostico-terapeutici per i pazienti che richiedono assistenza. In pazienti di età  $\leq 16$  anni che abbiano un quadro clinico tale da richiedere un approfondimento diagnostico e/o che presentino i seguenti segni e/o sintomi:



ITTERO +/- PRURITO



COLORAZIONE CHIARA DELLE FECI



COLORAZIONE SCURA DELLE URINE



vanno richiesti i seguenti esami:

Esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, ALT, AST, bilirubina totale e frazionata, coagulazione, proteina C reattiva, glicemia, urea, creatinina.

LINK: <https://sip.it/2022/04/28/epatite-nei-bambini-dalla-sip-un-documento-con-le-indicazioni-diagnostico-terapeutiche/>

LETTER TO THE EDITOR | VOLUME 77, ISSUE 4, P1211-1213, OCTOBER 2022 [Download Full Issue](#)

## Italian children seem to be spared from the mysterious severe acute hepatitis outbreak: A report by SIGENP Acute Hepatitis Group

Fabiola Di Dato • Angelo Di Giorgio • Claudia Mandato • Giuseppe Maggiore • Raffaele Iorio   •  
on behalf of the SIGENP Acute Hepatitis Group

Published: July 06, 2022 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.026> • [Check for updates](#)



## Letters to the Editor

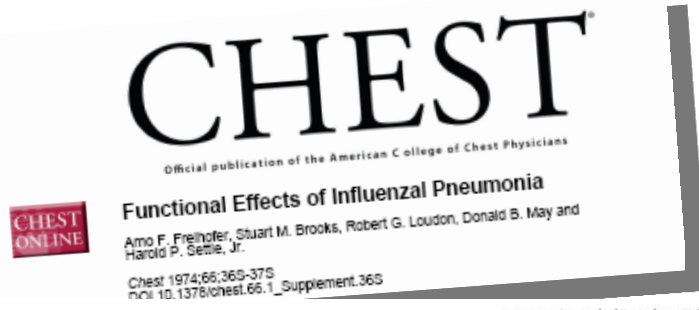
**Table 1. Diagnostic work-up performed in 34 children with severe acute hepatitis and results.**

Diagnostic Test	Number of patients in which the test has been performed	Positive test result
SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab	34 (100%)	4 (11.8%)
Adenovirus testing	26 (76.5%)	6 (23.1%)
Nasopharyngeal swab	15	5 (33.3%)
Blood	10	1 (10%)
Faeces	12	2 (16.7%)
Serology	8	2 IgM + (25%)
Multiplex PCR nasopharyngeal swab	15 (44.1%)	12 (80%)
Multiplex PCR whole blood	14 (41.2%)	5 (35.7%)
Multiplex PCR faeces	10 (29.4%)	5 (50%)
Creatine phosphokinase	23 (67.6%)	0
Antitransglutaminase IgA	17 (50%)	0
Ceruloplasmin	14 (41.2%)	2 (14.3%)*
$\alpha$ 1-antitrypsin	17 (50%)	0
Liver autoantibodies	20 (58.8%)	6 (30%)**

\*Both patients were under 3 years of age with acute liver failure possibly causing mild hypoceruloplasminemia and without other signs of Wilson's Disease.

\*\*No patients fulfilled diagnostic criteria for autoimmune hepatitis.

# IPERTRANSAMINASEMIA: le cause infettive



American Journal of Pathology, Vol. 168, No. 4, April 2006  
Copyright © American Society for Investigative Pathology  
DOI: 10.2353/ajpath.2006.050875

Immunopathology and Infectious Diseases

Kupffer Cell-Dependent Hepatitis Occurs during Influenza Infection

Elevated serum transaminases in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

Dig Dis Sci (2007) 52:3396-3398  
DOI 10.1007/s10620-007-9743-2

ORIGINAL PAPER

Rotavirus Causes Hepatic Transaminase Elevation  
Jonathan E. Tettelbaum · Rima Daghstani

## COVID-19: Abnormal liver function tests

Qingxian Cai<sup>1, #</sup>, Deliang Huang<sup>1, #</sup>, Hong Yu<sup>1, #</sup>, Zhibin Zhu<sup>1</sup>, Zhang Xia<sup>1</sup>, Yanan Su<sup>1</sup>, Zhiwei Li<sup>1</sup>,  
Guangde Zhou<sup>1</sup>, Jizhou Gou<sup>1</sup>, Jiuxin Qu<sup>1</sup>, Yan Sun<sup>1</sup>, Yingxia Liu<sup>1</sup>, Qing He<sup>1</sup>, Jun Chen<sup>1, \*, †</sup>,  
Lei Liu<sup>1, \*, †</sup>, Lin Xu<sup>2, \*, †</sup>

Un aumento lieve e transitorio delle transaminasi è un evento comune, soprattutto nel contesto di processi infettivi virali ma non solo.

1

Retesting should not be performed close to an acute illness or a strenuous physical effort as these situations may be accompanied by increased amino-transferases levels.



TEORIA

PRATICA

# La storia di Massimo, 10 anni e 2/12

**Anamnesi patologica:** Da circa 2 mesi lamenta dolori addominali ricorrenti, mai notturni con alvo tendenzialmente alterno con alcuni episodi di diarrea. Riferiti alcuni sporadici episodi di vomito (circa 2 a settimana).

**Anamnesi fisiologica:** NDP. Divezzamento a 6-7 mesi senza problemi. Deambulazione autonoma all'età di 12 mesi. Vaccinazioni eseguite secondo legge.

**Anamnesi patologica remota:** NDR. Ha sempre praticato attività fisica regolarmente (basket), interrotta nell'ultimo anno. Frequenta la quinta elementare con buon profitto.

Vita sedentaria. Da un anno non pratica più basket perché si sente goffo e ha difficoltà nella corsa sul campo. Alimentazione ricca di junk-food e bevande zuccherate.





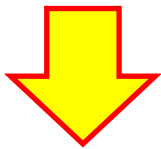


# La storia di Massimo, 10 anni e 2/12

## Esami di laboratorio

- Glicemia 75, trigliceridi 72, colesterolo 145, AST **98**, ALT **202**, GGT 16

**Eco addome:** Intenso meteorismo intestinale. Fegato di dimensioni aumentate ad ecostruttura finemente e diffusamente disomogenea e lievemente accentuata come per impronta steatosica, in assenza di evidenti alterazioni focali ecograficamente apprezzabili nel contesto. Non dilatato. Colecisti modicamente distesa, a contenuto normale e di spessore nei limiti della norma. Milza con diametro normale. Struttura omogenea.



• **AST 242 U/L, ALT 247 U/L**, BT 0,29 mg/dL, BD 0.09 mg/dL, ACIDO URICO 4,5 mg/dL, GGT 13 U/L. Emocromo, elettroliti, proteine totali, albumina, creatinina, azotemia, coagulazione nella norma.

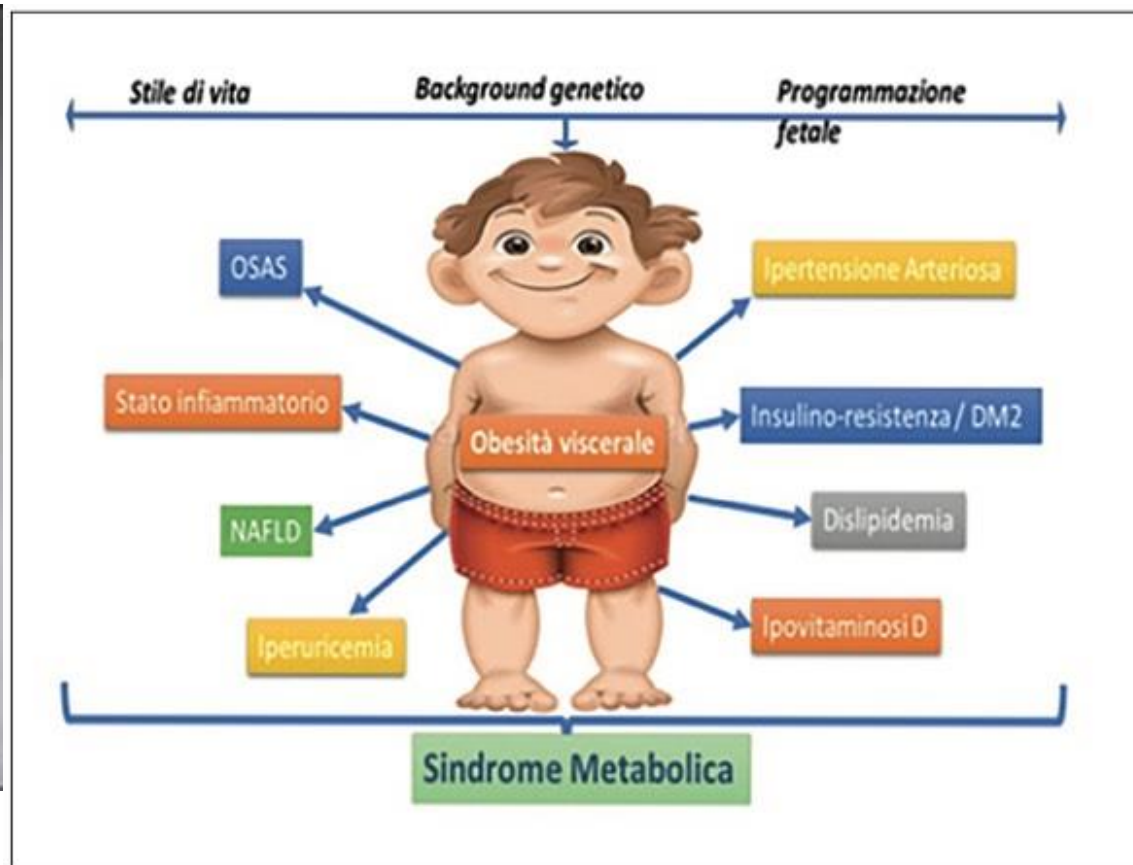


Figura 2. Malattia grassa del fegato non legata a un eccesso di alcol e sindrome metabolica.

**La prevalenza della NAFLD nel gruppo pediatrico è del 7,4%, e in bambini con obesità, la prevalenza raggiunge il 52,5%.**



**DH Epatologia**

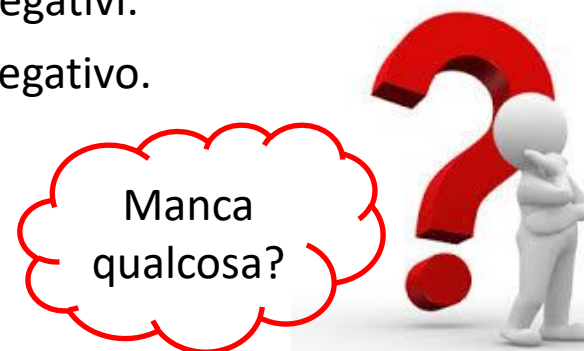
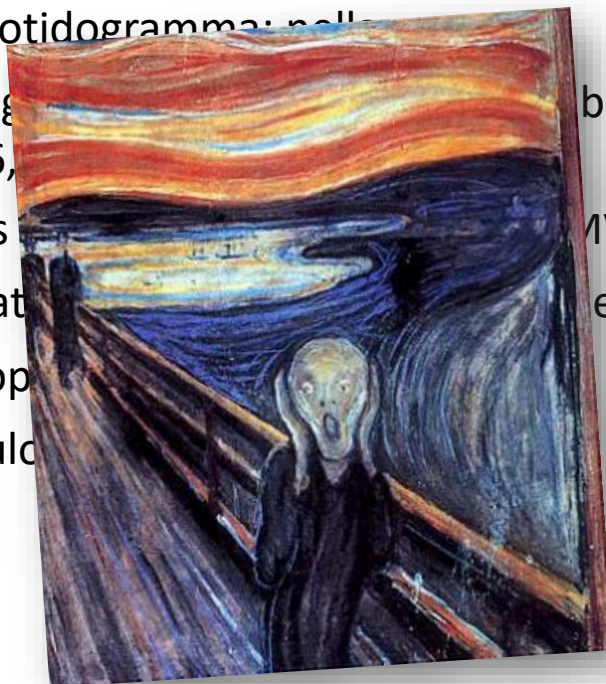
# DH epatologia



**Anamnesi:** Massimo non ha più presentato episodi di «diarrea». Non evacua da 2 giorni!  
Gli episodi di dolore addominale sono legati all'assunzione di carboidrati e junk food. Vomito saltuario, non correlato ai pasti, mai ripetuto. Sporadici episodi di emicrania. Russa di notte.

## Esami di I livello

- AST **95**, ALT **167**, Indici di colestasi e protidosintesi nella norma
- EGA, ammonio, lattato, esame urine: nella norma
- Ig sieriche e protidogramma: nella norma
- Glicemia 88 mg/dL, emoglobina glicata 33 mmol/mol, Colesterolo tot 145, HDL 41, LDL 96, Trigliceridi 100
- Sierologia virus (HCV, CMV, EBV): negativi.
- Screening malattie autoimmuni (ANCA, IgG anticardiolipine): negativo.
- Screening tireopatia: nella norma
- Alfa1-AT e ceruloplasmina: nella norma



LDH: 458 U/L (v.n. 120 – 300), CPK: **3238 U/L (v.n. 39-308)**

- **Consulenza neurologica:** Paziente di 10 anni con ipertransaminasemia, steatosi epatica. Riscontro occasionale di elevati valori di CPK 3200. Si prescrive ripetizione di AST, ALT, gammaGT, bilirubina, LDH e CPK dopo una settimana di riposo.

## **L'importanza dell'anamnesi e dell'esame obiettivo**

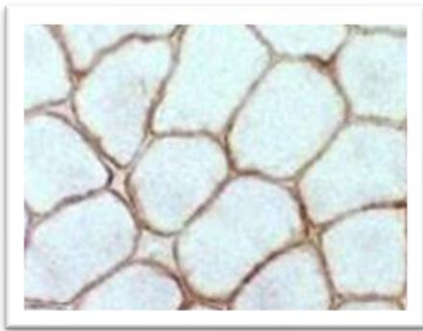
**Approfondimento anamnestico:** Il padre riferisce che verso i 3 anni di età il bambino lamentava dolori agli arti inferiori, di breve durata, a risoluzione spontanea, non necessariamente in relazione con attività motoria, mai notturni. Vita sedentaria. Non pratica attività sportiva da più di 6 mesi (prima basket), interrotta per goffaggine, impaccio nella corsa e con tendenza alle cadute rispetto ai coetanei, da sempre attribuito al sovrappeso. Non esaurimento muscolare o dolori durante o dopo gli esercizi.

**EON:** ipertrofia dei polpacci con iniziale retrazione degli achillei bilateralmente (0° bilateralmente); si alza da terra con necessità di appoggiare il gomito destro sulla coscia destra; non deficit di forza agli arti superiori; deambulazione autonoma con schema corretto; corre; accenna a difficoltà a camminare sui talloni, nessun problema sulle punte; ROT normoelicitabili ai 4 arti.

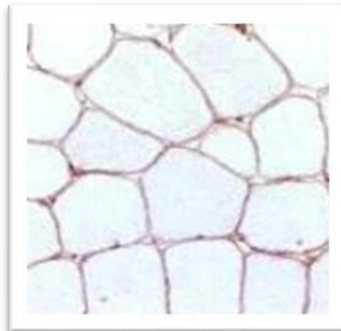
- ALT: **152** U/L, AST: **79** U/L, CPK: **2739**, hsTnT **44.9** pg/mL (v.n.< 14.0)
- **Consulenza cardiologica:** Zia materna cardiopatia non specificata deceduta a 54 anni. Non familiarità per MI. EOC: soffio sistolico 2/6, attività cardiaca ritmica, polsi femorali normosfigmici, sovrappeso.
- **ECG ed Ecocardio:** nella norma

# Ipotesi diagnostica: Distrofia Muscolare di Becker

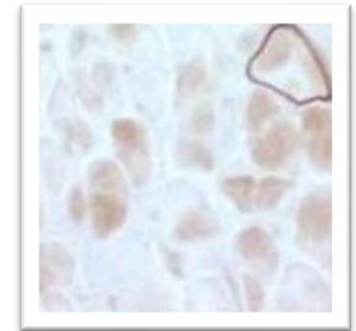
- Malattia genetica, X-linked recessiva. Incidenza: 1:20.000
- Età di esordio: tra i 5 e i 25 anni
- Diversamente dalla distrofia di Duchenne (DMD), in cui l'alterazione causa l'assenza totale di distrofina nel muscolo, nella DMB la mutazione consente una produzione parziale di distrofina normale o alterata.
- I segni clinici possono comparire tardivamente e sono più lievi. La diagnosi viene confermata dalle biopsie muscolari (alterazioni e colorazione debole della distrofina) e/o dai test molecolari del gene DMD.



Pz sano. Normale colorazione della distrofina sul contorno delle fibre muscolari.



Distrofia di Becker: ridotta colorazione delle fibre



Distrofia di Duchenne: assenza di distrofina

**Analisi molecolare di conferma**

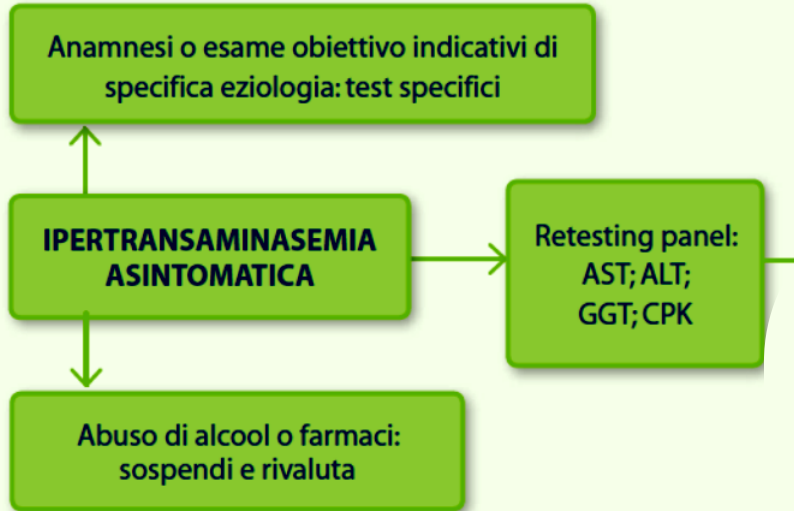
# IPERTRANSAMINASEMIA DI ORIGINE MUSCOLARE

- Le patologie muscolari possono essere spesso pauci-sintomatiche o addirittura asintomatiche durante i primi stadi.
- Nonostante si possa essere portati a ritenere che nelle malattie muscolari l'AST>ALT non sempre è così, a causa della diversa emivita dei 2 enzimi.
- Possono rappresentare possibili cause di elevata CPK + ipertransaminasemia, anche le sofferenze dei miociti da farmaci o tossine, esercizio fisico intenso, oltre che in corso di un certo numero di mitocondriopatie, disturbi endocrinologici e difetti metabolici, escludibili in relazione all'età del paziente e allo scenario clinico.

**Tabella 1** Classificazione dei principali disturbi miopatici

MIOSITI	MIOPATIE CONGENITE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Polimiosite</li><li>• Dermatomiosite</li><li>• Miosite da corpi inclusi</li><li>• Infezioni (es.: virali, trichinellosi)</li><li>• Celiachia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Central core</li><li>• Miopatia nemalinica</li><li>• Miopatia da disproporzione congenita</li><li>• Tipo fibra</li><li>• Miopatie miotubulari</li></ul>
DISTROFIE MUSCOLARI CLASSICHE	MIOPATIE METABOLICHE
<ul style="list-style-type: none"><li>• X-linked</li><li>• Cingoli (ar/ad)</li><li>• Facioscapolomereale (ad) scapolo-peroneale(ad)</li><li>• Distale (Welander) (ad/ar)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glicogenosi Muscolare o Epatica /muscolare</li><li>• Malattia da accumulo lipidico con miopatia</li><li>• Distrofia Muscolare congenita da Distroglicanopatia</li><li>• Distrofia muscolare congenita di Fukuyama</li><li>• Disordini congeniti della glicosilazione (CDG)</li><li>• Miopatia ereditaria da corpi inclusi (HIBM)</li><li>• Paralisi periodica</li><li>• Malattia mitocondriale</li></ul>
<b>↑GGT</b> SINDROMI MIOTONICHE	TOSSICHE/FARMACO-INDOTTE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Distrofia miotonica tipo 1 e 2 (ad)</li><li>• Farmaco-indotta</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anestetici locali</li><li>• Zidovudina</li><li>• IFN e analoghi nucleos(t)idici anti HBV</li><li>• Steroidi</li><li>• Inibitori TNF<math>\alpha</math></li><li>• Antimalarici</li><li>• Alcool</li><li>• Ipocolesterolemizzanti orali: statine, olio di pesce</li></ul>
MIOPATIE ENDOCRINE	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiroide</li><li>• Paratiroidi</li><li>• Ipofisi</li></ul>	

**Abbreviazioni:** ad: autosomica dominante; ar: autosomica recessiva; IFN: interferone; HBV: virus epatite B; TNF $\alpha$ : Tumor necrosis factor alfa

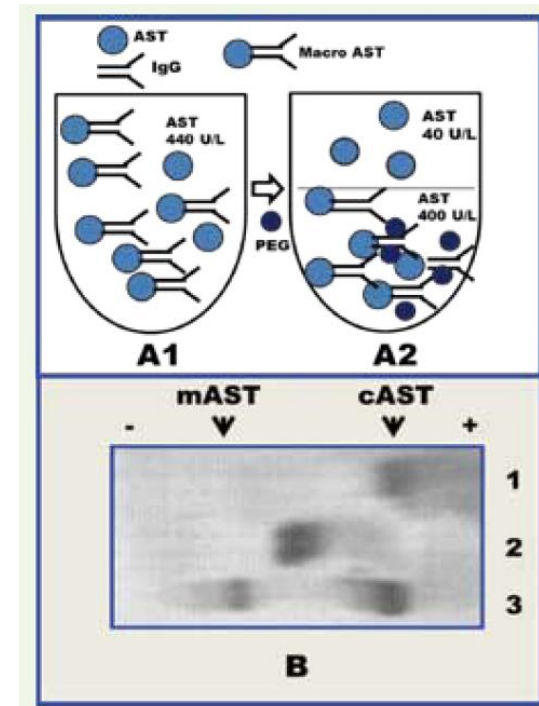


# MACRO-AST

- La Macro-AST è caratterizzata dalla presenza nel siero di un complesso macromolecolare contenente l'AST.
- In ambito pediatrico non è frequente, anche se, quando ricercata, è riportata in più di un terzo dei bambini con un aumento isolato dei livelli di AST.
- La diagnosi si basa sul test di precipitazione mediante PEG, con eventuale conferma mediante elettroforesi
- Il PEG test verifica l'esistenza di macrocomplessi che precipitano in presenza di PEG. La precipitazione si esprime come rapporto tra l'attività dell'AST nel sovrinatante e nel precipitato (percentuale di attività, %PPA).
- **Il test è considerato diagnostico di macro-AST quando il PPA è maggiore del 73%.**

## ELETTROFORESI SIERICA

### PEG TEST





## Esami di I livello

## Esami di II e III livello

### TEST DI FUNZIONALITA' EPATICA

AST, ALT, CPK

GGT, Bilirubina totale e frazionata, ALP

Proteine totali, QPE, albumina

PT, aPTT, INR

Emocromo

### TEST DIAGNOSTICI DI I LIVELLO

Markers virali (HAV,HBV,HCV, EBV, CMV)

tTgasi IgA, EMA, AGA deamidati IgA

Ceruloplasmina, rame sierico

TSH, FT3, FT4, cortisolo

IgG totali, IgA sieriche  
ANA,ASMA, LKM, LC1, anti-SLA, ANCA

$\alpha$ 1-antitripsina sierica

Ecografia epatobiliare

HCV RNA, HBV DNA

EGDS con biopsia epatica

Cupruria nelle 24h, analisi molecolare (ATP 7B)

Test del sudore, elastasi fecale, analisi molecolare CFTR

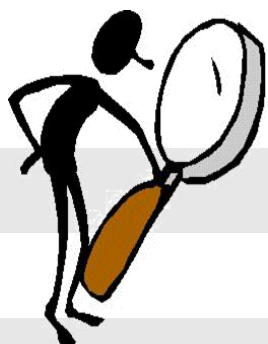
Screening genetico-metabolico (EGA, lattato, ammonio, AA su sangue e urine, TLC zuccheri, acidi organici urinari, isoforme della transferrina, omocisteinemia, ac. urico, acilcarnitine, test per CDG)

Profilo metabolico per NAFLD (glicemia/ insulina, colesterolo tot, HDL, LDL, trigliceridi, ac. urico)

Cariotipo, fenotipo  $\alpha$ 1-AT

Colangio-RM, ERCP, CT, Ecocardio

Biopsia epatica



# IPERTRANSAMINASEMIA: esami strumentali

## IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA EPATO-BILIARE

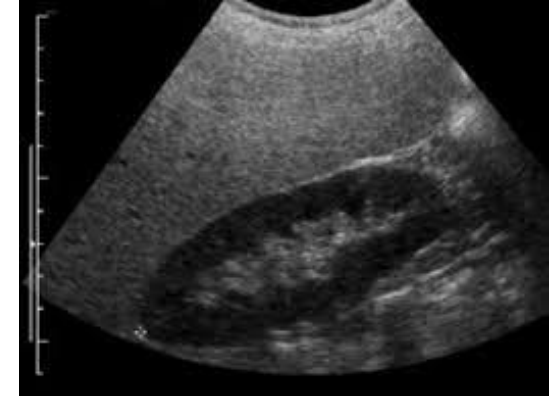


### • *Per il fegato:*

- ✓ Valutazione delle dimensioni di fegato e milza.
- ✓ Elevata sensibilità e specificità per l'individuazione e la caratterizzazione di lesioni focali e/o epatopatie diffuse (ecogenicità).

### • *Per la colecisti e le vie biliari:*

- ✓ Consente la visualizzazione e la misurazione delle vie biliari intraepatiche ed extraepatiche.
- ✓ Elevata specificità per patologie della colecisti.
- ✓ Presenza di ostruzioni e calcoli.



# IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA EPATO-BILIARE

## VANTAGGI

- non invasiva
- di facile e rapida esecuzione
- ripetibile (non utilizza radiazioni ionizzanti)
- di basso costo
- eseguibile al letto del paziente

## LIMITI

- paziente obeso
- paziente meteorico
- paziente non collaborante
- Mancanza di riferimenti per l'età pediatrica
- operatore dipendente

# Giada, 3 anni



**A.familiare:** nonno e zio paterno con steatosi epatica e sindrome metabolica. Sorella maggiore: LLA all'età di 4 anni.

**A.patologica:** A 2 mesi per rigurgiti frequenti trattata con Ranitidina con parziale risoluzione. 2 accessi in PS (6 mesi e 2 anni) per vomito e disidratazione: dimessa con diagnosi di gastroenterite.

- Buona la crescita staturo-ponderale.

## ESAME OBIETTIVO

Peso: 13,9 Kg (50° centile); Altezza: 99,5 cm (90° centile); Buone condizioni cliniche generali. Fegato palpabile all'arco di consistenza parenchimatosa. Milza non palpabile. Negativo il restante EO.

# Simone, 8 anni



**A.familiare:** zia materna affetta da M. di Crohn

**A.patologica:** ndp fino a 8 anni quando ha iniziato a presentare dolori addominali associati ad alvo tendenzialmente diarroico.

- Dieta libera ma molto selettiva: non mangia le verdure, il pesce ed assume poco i derivati del latte.
- Buona la crescita staturo-ponderale.

Peso: 39.5 Kg (50° c); Altezza 151 cm (50° -75° c); BMI 17,3 kg/m<sup>2</sup> Buone condizioni cliniche generali. Addome trattabile non dolente alla palpazione. Fegato palpabile a 2 cm dall'arco costale di consistenza lievemente aumentata. Milza non palpabile. Negativo il restante EO.

# Giada, 3 anni



# Simone, 8 anni

Esami eseguiti al 2° accesso in PS (2 anni):

- Emocromo, EAB e glicemia: nella norma;
- AST **133**, ALT **72**;
- Esame urine: nella norma;
- Eco addome: nella norma
- Anti-tTg IgA: 4 UI/L (v.n. <16); AGAD IgA: 6 UI/L (v.n. <10), IgA sieriche nella norma

Per un episodio di lipotimia dopo il vomito:

- EEG e videat neurologico: nella norma

Esami eseguiti per dolore addominale:

Emocromo, glicemia, ferritina e sideremia, Ig sieriche, indici infiammatori nella norma

Anti-tTg IgA: 8 UI/L (v.n. <16)

**AST: 58 UI/L; ALT 100 UI/L,**

Funzionalità pancreatica e renale nella norma.

Calprotectina fecale: <50 µg/g (negativa).

Coprocoltura ed esame parassitologico negativi.

Esame urine ed urinocoltura nella norma.

## Re-testing + esami di I livello

AST **71**, ALT **63**

AST 46 UI/L, ALT **95** UI/L,

- CPK, LDH, indici di colestasi e di funzione epatica, glicemia nella norma;
- Markers virus epatotropi maggiori e minori, sierologia per celiachia, profilo tiroideo, Ig e QPE nella norma

## Ecografia addome

Fegato di dimensioni aumentate ad **ecostruttura diffusamente addensata**, come da condizione di **steatosi di grado moderato**.



Fegato di dimensione aumentate con **ipercogenicità del parenchima epatico** come da **steatosi di grado lieve**.





# IPERTRANSAMINASEMIA: RED FLAGS

IPERTRANSAMINASEMIA E STEATOSI IN BAMBINI NORMOPESO:

SOSPETTARE SEMPRE UNA MALATTIA METABOLICA



## Supplemento anamnestico

Giada non mangia nè frutta né verdura. Non le piacciono i dolci. Non beve coca cola né succhi di frutta.

Ceruloplasmina: **9** mg/dL (v.n. 20-60mg/dL).

Cupremia: **50** mg/dl (v.n. >65 mg/dL)

Cupruria: **98.56** mcg/24h (v.n.<70mcg/24h).

## Esame urine (non a digiuno):

presenza di corpi chetonici 3+,  
proteinuria 10.00.

**M. Di Wilson**

**Intolleranza ereditaria al fruttosio**

**Conferma mediante analisi molecolare**

Dieta priva di fruttosio, saccarosio e sorbitolo.

Terapia con Zinco acetato



# L'ipertransaminasemia: il ruolo dell'ecografia

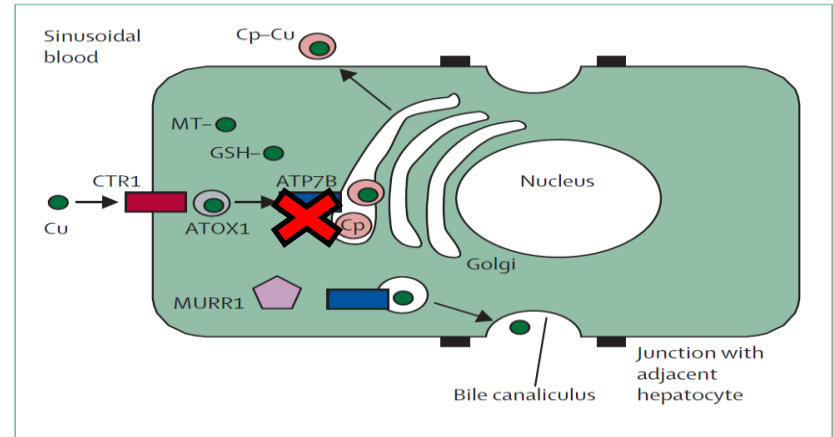
- L'ecografia può dare un orientamento: il riscontro ecografico di **steatosi epatica** suggerisce fortemente una epatopatia metabolica, in particolare nel lattante e nel bambino normopeso.
- Nei casi in cui la steatosi è riscontrata ecograficamente in un bambino obeso l'eziologia più probabile, considerata la sua elevata prevalenza, è la steatoepatite non alcolica (NAFLD).
- Qualora l'ipertransaminasemia persista nonostante il calo ponderale, è ragionevole considerare la presenza di epatopatie genetico-metaboliche.



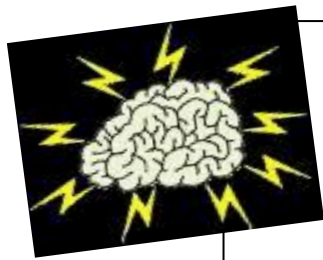
# Il Morbo di Wilson

- Malattia rara (1/30.000 nati vivi), autosomica recessiva che coinvolge il metabolismo del Cu. Il gene ATP7B (13q14.3), responsabile della malattia, è stato identificato nel 1993 e codifica per una ATPasi di membrana.

**In età pediatrica, di solito esordisce solo con un'epatopatia in assenza di segni neurologici.**



**Figure 1: pathways of copper metabolism in the hepatocyte**  
Cu=copper. CTR1=copper transporter 1. MT=metallothioneins. GSH=glutathione. Cp=caeruloplasmin.



disartria, tremori,  
alterazioni dell'umore,  
incoordinazione,  
scialorrea, disfagia



disfunzione tubulorenale  
(Fanconi, RTA, aminoaciduria),  
calcoli



anello di Kayser-Fleischer

# Il Morbo di Wilson: la diagnosi

- La diagnosi precoce della MW è di fondamentale importanza ai fini della prognosi.
- L'inizio precoce del trattamento impedisce l'insorgenza di lesioni gravi e irreversibili legate all'accumulo di rame.
- Per porre diagnosi di MW è richiesto un alto indice di sospetto, dal momento che non esistono singoli test non invasivi con elevato grado di sensibilità e specificità.
- Le due procedure con più elevata affidabilità diagnostica sono il **dosaggio del rame epatico (>250 µg/gr peso secco)** e **l'analisi molecolare** che hanno evidenti svantaggi: invasività; costi e tempi di esecuzione.

# Il Morbo di Wilson: la diagnosi

Test diagnostico	Valori diagnostici	Cause di falsa positività	Cause di falsa negatività
Ceruloplasmina sierica	< 20 mg/dl	Deficit congenito della glicosilazione, epatite fulminante, deficit nutrizionale di rame, protidodispersione, ipoceruloplasminemia ereditaria, eterozigote per la MW, malattia di Menkes	Epatite acuta (infiammazione), terapia estrogenica, gravidanza
Rame epatico	> 250 µg/g tessuto secco	Epatopatie croniche colestatiche, deficit congenito della glicosilazione, tumori epatici, sindrome nefrosica	Errore di campionamento
Cupruria basale delle 24 h	> 40 µg/24 h	Terapia con chelante del rame, epatite cronica attiva, epatopatie colestatiche croniche, insufficienza epatica, epatite autoimmune, inadeguato campionamento delle urine	Pazienti con MW presintomatici, inadeguato campionamento
<b>Re-evaluation of the Diagnostic Criteria for Wilson's Disease in Children With Mild Liver Disease</b> <small>Emanuele Nicastro,* Giusy Ranucci,* Pietro Vajro, Angela Vegnente, and Raffaele Iorio</small>		epatite cronica colestatica, iperplasia rigenerativa, epatite autoimmune, inadeguato campionamento delle urine	Pazienti con MW presintomatici, inadeguato campionamento
		epatite cronica colestatica	MW in stadio precoce

- Il 10% dei bambini con MW presenta valori normali di ceruloplasmina.
- Il 20% dei portatori di un solo gene patologico può avere ipoceruloplasminemia
- I bambini con MW tendono a presentare **valori di cupruria più bassi** di quelli usualmente ritenuti diagnostici.



# Il Morbo di Wilson: la terapia

D-penicillamina

Zinco acetato o solfato

La sopravvivenza dei pazienti con MW, in trattamento farmacologico,  
è sovrapponibile a quella della popolazione generale.



# L'ipertransaminasemia come spia di malattia metabolica

- ❖ **L'intolleranza ereditaria al fruttosio** si manifesta clinicamente con vomito e segni di ipoglicemia al momento dell'introduzione di fruttosio e saccarosio nella dieta. È anche possibile però che, in conseguenza alla naturale avversione al fruttosio, i pazienti possano seguire spontaneamente una dieta povera di fruttosio ed avere un decorso clinico silente.
- In tali casi il motivo dell'osservazione può essere dettato dal riscontro di **ipertransaminasemia e/o di epatomegalia, con aspetto brillante del fegato all'ecografia.** L'anamnesi alimentare, in questi casi, è di fondamentale importanza. La conferma diagnostica attualmente si basa sull'analisi molecolare.
- ❖ Anche alcune forme di **glicogenosi** (in particolare quelle che decorrono senza ipoglicemia severa) possono giungere all'osservazione per ipertransaminasemia; in tali casi sono comuni il riscontro di epatomegalia con segni di **steatosi all'ecografia** e il dato anamnestico di richiesta di **pasti frequenti con scarsa tolleranza al digiuno.**



# IPERTRANSAMINASEMIA: RED FLAGS

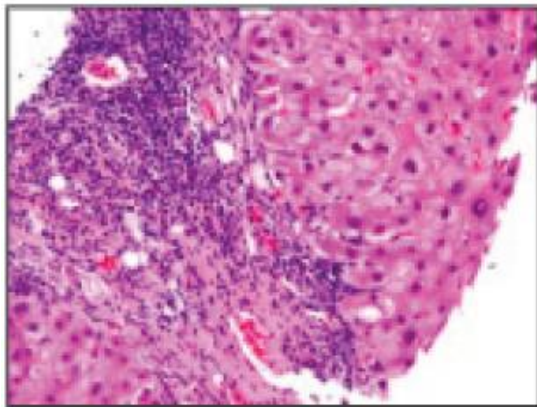
## IPERTRANSAMINASEMIA + IPERGAMMAGLOBULINEMIA

### SOSPETTARE EPATITE AUTOIMMUNE

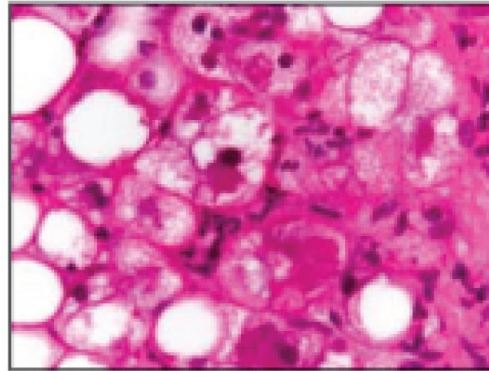
- L'esordio può essere acuto e cronico. Richiedere autoanticorpi.
- Inviare ad un centro di riferimento.
- Se vi è aumento degli indici di colestasi (GGT) pensare ad una colangite sclerosante autoimmune. Eseguire una Colangio-RM.
- La biopsia epatica è **il gold standard per la diagnosi e va effettuata precocemente per iniziare la terapia immunosoppressiva.**
- La prevalenza di IBD nei casi di SC è elevata (60%-90%): è consigliabile effettuare la colonoscopia in tutti i pazienti con nuova diagnosi di SC, indipendentemente dalla presenza di sintomi.
- Nel 40-50% dei casi l'AIH in età pediatrica può evolvere in ASC, suggerendo che le due malattie siano in realtà due manifestazioni dello stesso processo patogenetico.

# IPERTRANSAMINASEMIA: il ruolo della biopsia

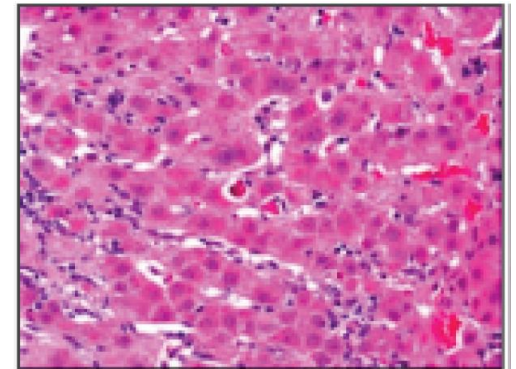
- E' considerata il gold standard e va eseguita precocemente nel sospetto di un' epatite autoimmune.
- Nelle epatopatie croniche andrebbe eseguita dopo almeno 6 mesi di aumento delle transaminasi e dopo aver eseguito tutte le indagini meno invasive.
- Non sempre definisce la diagnosi, spesso evidenzia un danno aspecifico.
- La biopsia deve essere valutata da patologi esperti. Fondamentale l'interazione tra il patologo e il clinico.



**Epatite all'interfaccia**



**Steatoepatite**



**Necrosi epatociti**

# MALATTIE AUTOIMMUNI DEL FEGATO: EPATITE CELIACA

- Danno epatico glutine-sensibile e glutine-dipendente che si manifesta come moderato incremento delle transaminasi in assenza di segni clinici e/o sintomi suggestivi di epatopatia cronica e si caratterizza istologicamente con una moderata infiammazione portale e lobulare e con iperplasia delle cellule di Kupffer.
- La conferma di questa condizione è data dalla normalizzazione degli enzimi epatici una volta iniziata la dieta priva di glutine che avviene generalmente entro 6-12 mesi dall'inizio della dieta senza glutine.

EPATITE CELIACA	MALATTIE AUTOIMMUNI DEL FEGATO ASSOCIATE A CELIACHIA
• Danno infiammatorio, di grado lieve/moderato	• Danno sempre su base infiammatoria più severo
• Generalmente asintomatica	• Spesso sintomatica
• Reversibile con l'astensione dal glutine nella dieta	• Generalmente insensibile alla sola sospensione del glutine nella dieta

- La MC può essere associata a malattie autoimmuni del fegato quali la cirrosi biliare primitiva (3-7% dei pazienti), la colangite sclerosante primitiva (4 volte più frequente rispetto alla popolazione normale) e l'epatite autoimmune (1% circa dei celiaci).



# Epatopatia da farmaci: Quando sospettarla?



- Il danno epatico da farmaci o Drug induced liver injury (DILI) può manifestarsi con modeste alterazioni delle transaminasi.
- 95% forme idiosincrasiche, 5% epatotossicità diretta
- E' sempre una diagnosi di esclusione.
- Fondamentale chiarire la relazione temporale tra l'insorgenza di danno epatico e l'assunzione del farmaco.
- Normalizzazione delle transaminasi dopo un tempo appropriato dalla sospensione del farmaco.

## Idiosyncratic reaction

Antibiotics (penicillin, erythromycin, sulfonamides, quinolones, isoniazid)

Phenytoin/Sodium valproate/Carbamazepine

## Drugs that can unmask mitochondrial cytopathy

Troglitazone

Diclofenac/Sulindac/Mefenamic acid

Tolcapone

Valproic acid

Amiodarone

Simvastatin

Isoniazid

## Synergistic drug interactions

Amoxicillin + clavulanic acid

Isoniazid + rifampicin

Trimethoprim + sulfamethoxazole

## Toxins

Amanita phalloides (mushroom poisoning)

Herbal medicines

## Dose dependent

Acetaminophen

Halothane

## Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Ecstasy

Antiretroviral drugs

Ketoconazole

Allopurinol

Propylthiouracil

Amiodarone

# Take home messages

- Un aumento persistente delle transaminasi può essere associato a diversi scenari clinici.
- L'ipertransaminasemia può anche risolversi spontaneamente durante il periodo di osservazione, specialmente nel lattante e nel bambino piccolo.
- L'ipertransaminasemia è espressione di danno tessutale sia da epatopatia che da patologie extraepatiche.
- In caso di aumento asintomatico e persistente delle transaminasi andrà sempre esclusa una miopatia pauci/asintomatica mediante il contemporaneo dosaggio della CPK.
- In caso di ipertransaminasemia cronica la decisione di un eventuale esame bioptico deve essere discussa con la famiglia e individualizzata.
- Le epatopatie dovute a malattie genetico-metaboliche possono essere clinicamente silenti nelle prime fasi: l'anamnesi (anche alimentare) e l'esame obiettivo sono fondamentali per sospettarle.
- In bambini con steatosi epatica, normopeso o con ipertransaminasemia persistente nonostante il calo ponderale, va sempre ricercata una malattia metabolica.
- In caso di marcata citolisi da causa non determinata, è necessario escludere un'epatite autoimmune, ricercando un'iper-IgG, e la presenza di autoanticorpi caratterizzanti.
- L'ipertransaminasemia è la più frequente anomalia di laboratorio riscontrabile alla diagnosi in soggetti celiaci (epatite celiaca vs malattie autoimmuni del fegato)

# Algoritmo diagnostico del bambino con ipertransaminasemia

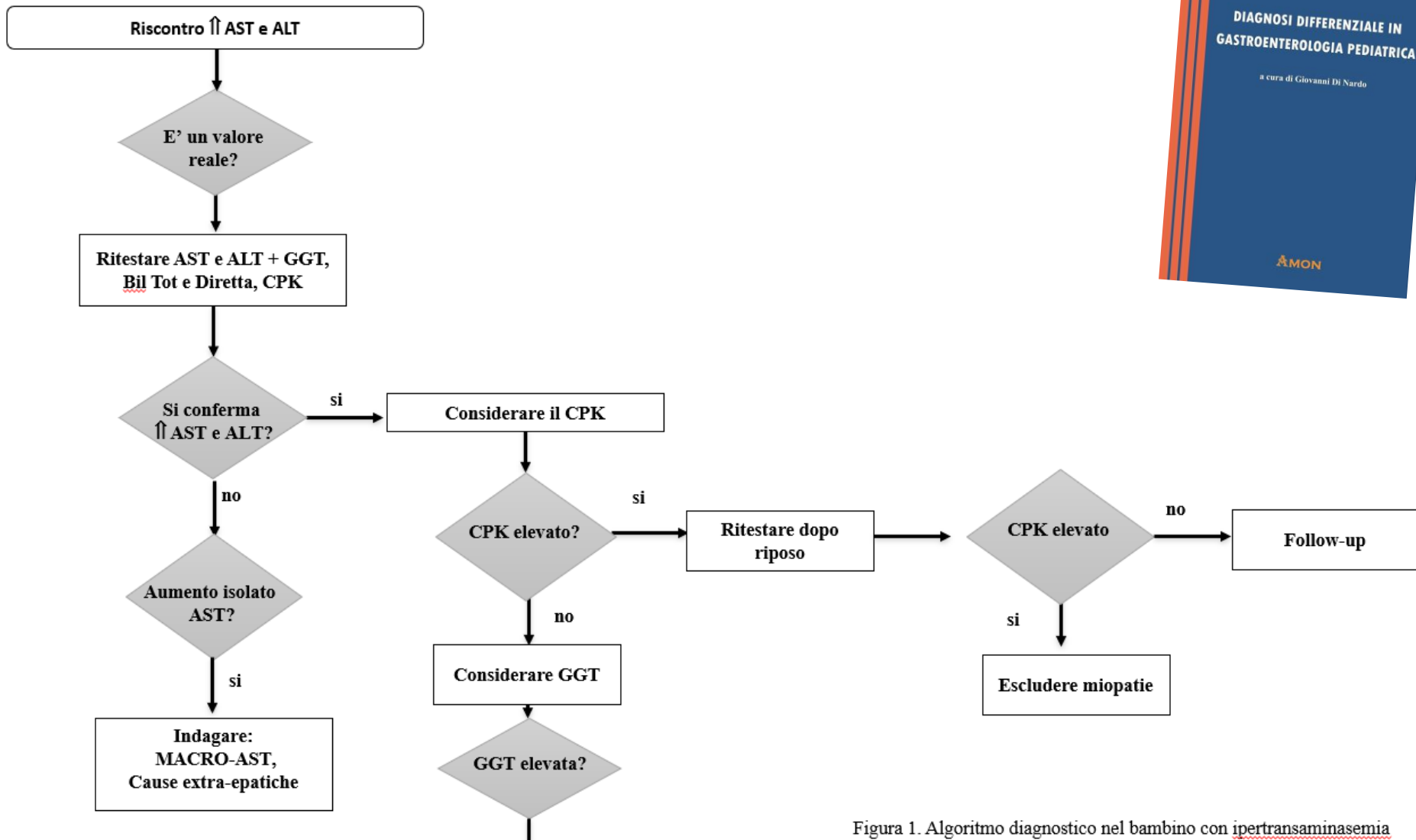
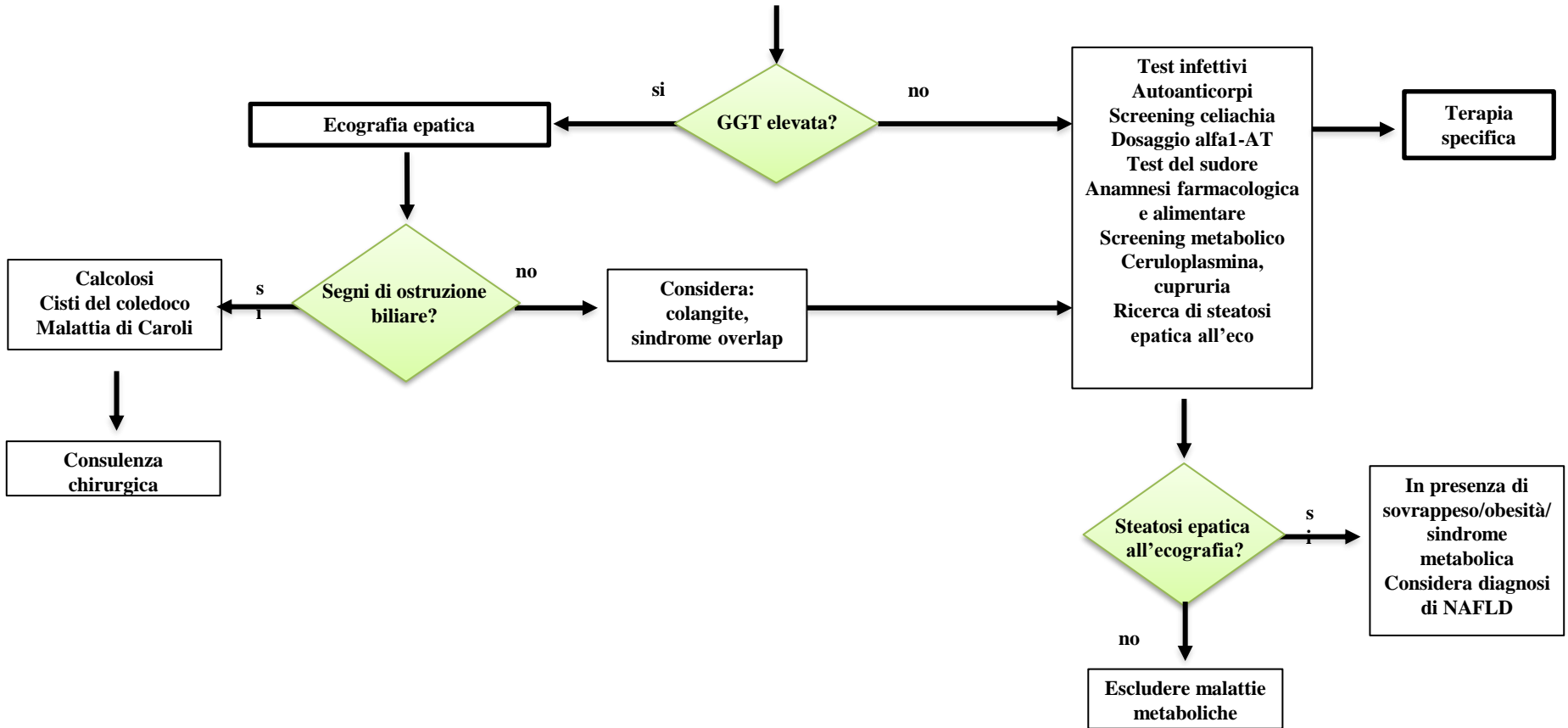


Figura 1. Algoritmo diagnostico nel bambino con ipertransaminasemia

# Algoritmo diagnostico del bambino con ipertransaminasemia



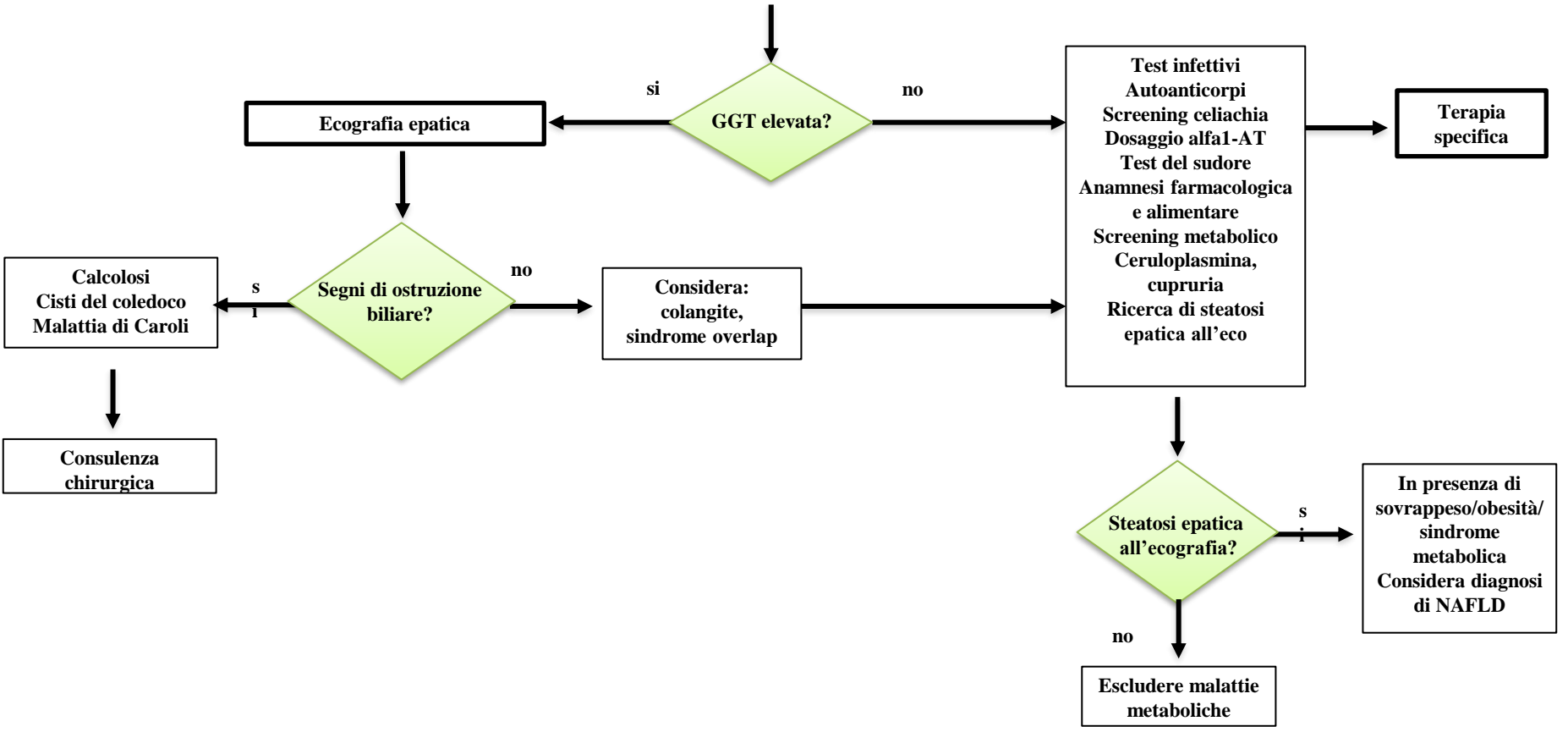


Figura 1. Algoritmo diagnostico nel bambino con ipertransaminasemia



*"Difficile non è sapere,  
ma saper fare uso di ciò che si sa"*

*Han Fei*