- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.129 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:18

[CASO CLINICO]

Fegato grasso: è sempre colpa dell'obesità?

Il pediatra non deve perdere l'opportunità di una diagnosi precoce di malattia di Wilson in tutti i casi di epatopatia di incerta eziologia.

Report clinico

Palmira è una bambina di 9 anni che viene sottoposta ad uno screening laboratoristico perché da qualche mese presenta dolori addominali ricorrenti. Si tratta, per la verità, di dolori di lieve entità che non interferiscono significativamente con le attività ordinarie, ma poiché all'esame obiettivo il pediatra di famiglia riscontra epatomegalia, si procede all'approfondimento. AST, ALT e GGT risultano aumentate di 3, 5 e 2 volte rispetto al limite superiore della norma. Risultano invece normali emocromo, indici flogistici, pancreatici e renali; negativi i marker sierologici per i virus epatotropi maggiori e minori. Poiché l'indice di massa corporea è al 90° percentile per l'età e l'ecografia mostra una steatosi epatica di grado moderato-severo, ci si orienta verso una epatopatia steatosica da sindrome metabolica. Supporta tale orientamento la familiarità (soggetti con diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa ed iperdislipidemia nel ramo paterno). →

Giusy Ranucci
Raffaele Iorio
UOS Epatologia Pediatrica – AOU Federico II; Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali – Università di Napoli Federico II

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.129 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:18

L'esclusione della malattia di Wilson non può essere basata, in un paziente con epatopatia steatosica, sull'esclusivo dosaggio della ceruloplasmina.

Viene pertanto prescritta dieta ipocalorica bilanciata e si consiglia di ridurre la sedentarietà e di incrementare l'attività fisica. Dopo 3 mesi, nonostante Palmira abbia perso 1 Kg di peso corporeo, le transaminasi e la GGT restano immodificate. Nel frattempo la paziente appare in buon equilibrio clinico, i dolori addominali si diradano e non alterano la sua qualità di vita. Si procede alla esclusione della celiachia (antitransglutaminasi negativa, normalità delle IgA sieriche), dell'epatite autoimmune (normalità delle immunoglobuline sieriche, negatività degli autoanticorpi ANA, SMA e LKM-1), della malattia di Wilson e del deficit di alfa-1-anti-tripsina (livelli sierici normali di ceruloplasmina e alfa-1-antitripsina). Anche una rivalutazione dell'eventuale esposizione di Palmira a farmaci epatotossici risulta negativa. L'ecografia epatobiliare non evidenzia alterazioni a carico dell'albero biliare. Passano altri tre mesi e gli enzimi epatici mostrano una tendenza al rialzo. Come procedere? Colangio-RMN, biopsia epatica, ricerca di epatopatie genetiche quali PFIC3, Alagille, Wilson, fibrosi cistica, …? In effetti, la ragazza non ha un fenotipo sindromico, non ha mai sofferto di polmoniti e/o di altri problemi suggestivi di fibrosi cistica, non ha storia di prurito. Altre malattie genetico-metaboliche sembrano poco probabili considerato il buon equilibrio clinico-laboratoristico della paziente e l'assenza di squilibri metabolici. A questo punto si procede ad una riesame del caso con una rivalutazione delle possibili cause dell'epatopatia di Palmira.

In relazione alla ipotesi di una steatosi da sindrome metabolica che costituisce attualmente la causa più comune di epatopatia in età evolutiva, ci sono diversi elementi che non quadrano: manca l'iperinsulinismo, i valori degli enzimi epatici sono più alti di quanto non si osserva comunemente nella NASH, non c'è stato alcun beneficio con il calo di peso e anzi si è assistito ad un peggioramento degli enzimi epatici. Contro l'ipotesi di una origine virale dell'epatopatia c'è l'assenza di fattori di rischio e la sierologia negativa. Inoltre, sebbene nell'epatite C ci possa essere steatosi, il fegato grasso di Palmira sembra di entità sproporzionata rispetto a quanto si osserva nei bambini con epatite C. L'ipotesi di una epatopatia autoimmune non sembra sostenibile per la mancanza di alterazioni sierologiche e anche perché la paziente non presenta alcun segno di sospetto (assenza di astenia, assenza di altre patologie autoimmuni, assenza di familiarità). L'epatopatia da deficit di alfa-1-antitripsina è rara nella nostra regione e difficilmente potrebbe spiegare il quadro di presentazione della paziente. Non convince invece che l'esclusione della malattia di Wilson possa essere basata, in una paziente con epatopatia steatosica, sull'esclusivo dosaggio della ceruloplasmina, peraltro effettuata in un laboratorio senza una particolare esperienza nel settore. Ciò anche in considerazione del fatto che il 10-20% dei pazienti wilsoniani presenta valori normali di ceruloplasmina. Diventa pertanto mandatoria in questo caso la rivalutazione della cerulospalsmina associata alla determinazione della cupruria delle 24 ore. Il nuovo dosaggio della ceruloplasmina, effettuato presso il nostro centro, mostra un valore di 18 mg/dl (valori normali: superiori a 20 mg/dl). Si procede pertanto con il dosaggio del rame urinario delle 24 h che evidenzia un valore di 75 mcg (valori normali: inferiori a 40 mcg). Si effettua anche il dosaggio della cupruria delle 24 ore dopo somministrazione di penicillamina (600 mg al mattino e 450 mg dopo 12 ore) con il risultato di 458 mcg (valore inferiore rispetto a quello di 1600 mcg ritenuto indicativo di malattia di Wilson nello studio originario di DaCosta). Questo risultato non indebolisce il sospetto diagnostico di malattia di Wilson perché è stato dimostrato che la cupruria dopo carico di penicillamina supera i valori di 1600 mcg/die solo nei pazienti wilsoniani con epatopatia severa (come quelli inclusi nello studio di DaCosta), mentre la piccola Palmira ha una epatopatia lieve caratterizzata esclusivamente da aumento degli enzimi epatici con perfetta normalità della protidosintesi epatica e della bilirubinemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.129 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:18

Che fare?

Che fare a questo punto? Biopsia epatica con dosaggio del rame tessutale? Analisi molecolare per la ricerca delle mutazioni associate alla malattia di Wilson? E nel caso si opti per l'analisi molecolare senza biopsia epatica, cosa fare in attesa del risultato? Ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer con la lampada a fessura? Certamente nel sospetto di malattia di Wilson è indicata la valutazione oculistica per la ricerca dell'anello di KF, ma raramente quest'ultimo è riscontrabile in età pediatrica. Come atteso, Palmira risulta negativa a questa valutazione. Si procede anche ad un esame neurologico accurato, ma anche questo valutazione risulta non contributoria. Vediamo a questo punto della storia di calcolare il punteggio di Ferenci per la malattia di Wilson, che risulta pari a 2 (interpretazione dello score: tra 2-3 la malattia di Wilson è probabile, se lo score è 4 o maggiore la diagnosi è certa). Cos'altro potrebbe essere in gioco? Il deficit di glicosilazione delle glicoproteine può portare sia ipoceruloplasminemia che cupruria elevata. Di tale entità esistono diverse forme con vari quadri clinici di variabile gravità. Spesso, ma non sempre, c'è il ritardo psicomotorio. Gli altri segni possono includere: anomalie lipocutanee, atrofia olivo-ponto-cerebellare, anomalie scheletriche, capezzoli retratti. La diagnosi si basa sull'evidenza di anomalie nella glicosilazione delle glicoproteine sieriche, sul dosaggio enzimatico leucocitario e sulla ricerca di mutazioni nei geni corrispondenti. Si procede pertanto allo studio del profilo di glicosilazione della transferrina, ma il risultato è normale. Tenuto conto dell'epatopatia steatosica e dei valori elevati di cupruria basale, l'ipotesi della malattia di Wilson rimane quella più forte. Si decide di avviare l'analisi molecolare presso il Laboratorio di Epatopatie Genetiche dell'Ospedale Regionale Microcitemie di Cagliari (presso il Dr. Georgios Loudianos) e di soprassedere all'effettuazione della biopsia epatica che sicuramente darebbe informazioni utili per la diagnosi ma che, considerata l'invasività, non sembra indispensabile in una paziente come Palmira. In attesa del risultato dell'analisi molecolare, si decide di iniziare la terapia per la malattia di Wilson con zinco acetato. La paziente dopo soli 6 mesi di terapia normalizza le transaminasi. Intanto giunge il risultato dell'indagine genetica che mostra la presenza di due mutazioni in eterozigosi (p.H1069Q/p.R1041P) e conferma quindi la diagnosi. Si procede allo screening familiare che evidenzia uno stato di eterozigosi nei genitori e nel fratello. Esiste un'alta eterogeneità allelica nella malattia di Wilson con la presenza di poche mutazioni relativamente frequenti e molte mutazioni rare. Pertanto, nella maggioranza dei pazienti wilsoniani è presente lo stato di eterozigote composto per 2 mutazioni specifiche piuttosto che lo stato omozigote per una singola mutazione.

Commento

In conseguenza dell'attuale epidemia di obesità, la steatoepatite non alcolica (NAFLD) è diventata la causa più comune di epatopatia in età preadolescenziale ed adolescenziale. Pertanto, in presenza di un quadro ecografico di fegato brillante (Fig. 1), soprattutto se associato a sovrappeso (BMI > 85° percentile) o obesità (BMI > 95° percentile), l'orientamento diagnostico – per motivi epidemiologici – tende a propendere verso la NAFLD. Nella stragrande maggioranza dei casi, la diagnosi di NAFLD è appropriata ed è supportata dalla riduzione delle transaminasi secondaria alla diminuzione del peso corporeo ottenibile con la dieta ipocalorica e le modifiche dello stile di vita. Ciononostante, bisogna tener presente che in una piccola percentuale di casi l'obesità può rappresentare un semplice fattore confondente o essere concausa della steatosi insieme alla malattia di Wilson o altri disordini genetico-metabolici ( ). Appare ragionevole ricercare la malattia di Wilson nei bambini con steatosi epatica, soprattutto se manca il sovrappeso o qualora l'ipertransaminasemia persista nonostante il calo ponderale. La patologia va ricercata in prima battuta se non c'è eccesso ponderale; nei ragazzi sovrappeso o obesi con fegato brillante la ricerca dovrebbe essere avviata se non c'è risposta al calo ponderale. Ovviamente tale approccio è sostenibile se si ha la possibilità di sorve- →

Figura 1. Fegato brillante all'ecografia epatica

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.129 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:18

Tabella 1. Cause di steatosi epatica in età pediatrica

Malattie generali e sistemiche	Cause genetico-metaboliche	Altre malattie genetiche rare	Epatotossicità da farmaci
Malattia sistemica acuta	Fibrosi cistica e sindrome di Schwachman	Sindrome di Alstrom	Etanolo
Malnutrizione acuta	Malattia di Wilson	Sindrome di Bardet-Biedl	Ecstasy, cocaina
Nutrizione parenterale totale	Deficit di alfa1-antitripsina	Sindrome Prader-Willi	Nifedipina
Sindrome metabolica/Obesità	Galattosemia	Sindrome Cohen	Diltiazem
Sindrome dell'ovaio policistico	Intolleranza ereditaria al fruttosio	Sindrome Cantu (delezione 1p36)	Estrogeni
Apnea ostruttive notturne	Glicogenosi (tipo I e VI)	Malattia di Weber-Christian	Corticosteroidi
Rapida perdita di peso	Ipercolesterolemia		Amiodarone
Anoressia nervosa	Lipomatosi di Madelung		Tamoxifene
Cachessia	Lipodistrofie		Perexilina
Malattia infiammatoria cronica intestinale	Sindrome di Dorfman-Chanarian		Methotrexate
Celiachia	Abeta o ipebetalipoproteinemia		Prednisolone
Epatite C	Difetti alfa-beta ossidazione		Valproato
Sindrome nefrosica	Porfiria cutanea tarda		Vitamine
Diabete mellito tipo 2 e sindrome di Mauriac	Omocistinuria		L-asparaginasi
Distiroidismi	Tirosinemia tipo 1		Zidovudina e farmaci per HIV
Disordini ipotalamo-ipofisari	Difetti sintesi acidi biliari		Solventi
Intestino corto	Deficit congenito di glicosilazione		Pesticidi
	Sindrome Turner		
	Organicoaciduria		
	Deficit di citrina		
	Emocromatosi		

gliare nel tempo il paziente con fegato grasso. La ricerca sistematica di cause genetico-metaboliche nei pazienti pediatrici con fegato brillante è sicuramente dispendiosa e probabilmente caratterizzata da poche positività. Tuttavia, se consideriamo l'evoluzione inevitabilmente sfavorevole della malattia di Wilson in termini di danno epatico e neurologico quando non riconosciuta e trattata, è evidente che il pediatra non deve fallire questa diagnosi. È inquietante che in alcune casistiche di pazienti pediatrici con steatoepatite non alcolica con prognosi severa la malattia di Wilson non sia stata ricercata accuratamente.

Una peculiarità del caso presentato è stata la scelta di non effettuare per la conferma diagnostica la biopsia epatica. La determinazione quantitativa del rame epatico offre un prezioso supporto per la diagnosi quando evidenzia una concentrazione di rame superiore a 250 microgrammi per grammo di tessuto secco. In assenza di patologie colestatiche, il riscontro di un tale valore di rame tessutale indica una diagnosi pressoché certa di malattia di Wilson. Il principale inconveniente di tale procedura è legato alle sue complicanze che, sebbene rare, possono talvolta essere particolarmente severe. Una diagnosi altrettanto certa può oggi essere posta con la diagnosi molecolare: il riscontro di due mutazioni diverse in eterozigosi o di una singola mutazione in omozigosi consente una sicura conferma diagnostica. Il grosso limite di questa procedura è rappresentato dai tempi di attesa che nella maggior parte dei casi sono dell'ordine di mesi. Tenuto conto della inevitabile tendenza alla progressione della malattia di Wilson in assenza di trattamento, non sempre è proponibile una lunga attesa per iniziare il trattamento farmacologico, pena il deterioramento del paziente. Non va infine dimenticata la possibilità che l'analisi molecolare evidenzi una sola mutazione (etero-

È inquietante che in alcune casistiche di pazienti pediatrici con steatoepatite non alcolica con prognosi severa la malattia di Wilson non sia stata ricercata accuratamente.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.129 Wed, 02 Jul 2025, 02:05:18

zigosi). In tal caso, considerato che la malattia di Wilson è autosomica recessiva, il riscontro di una sola mutazione non dovrebbe consentire la diagnosi della malattia. Tuttavia, se ciò vale per soggetti clinicamente sani (quali generalmente sono i genitori dei pazienti wilsoniani), la situazione è meno ben definita nei casi in cui lo stato di eterozigote viene riscontrato in pazienti con malattia epatica e/o neurologica e con alterazione della ceruloplasmina e della cupruria. In tali circostanze il ricorso alla biopsia epatica appare ragionevole per pervenire ad una diagnosi di certezza. Fortunatamente, in Palmira il riscontro di due mutazioni non ha lasciato dubbi sulla diagnosi. Altri due punti critici della nostra gestione sono rappresentati dal fatto che abbiamo iniziato la terapia farmacologica prima che pervenisse il risultato dell'analisi molecolare e dalla scelta della zinco-monoterapia come prima linea al posto della penicillamina. Per il primo punto, il rischio di progressione della malattia di Wilson impone un intervento terapeutico precoce. È altresì chiaro che il trattamento farmacologico deve essere riservato ai casi in cui la diagnosi sia certa o molto probabile e dovrebbe essere fatto in centri con esperienza sulla problematica. Nel caso di Palmira i valori borderline della ceruloplasmina, quelli francamente elevati della cupruria basale e l'assenza di altre epatopatie rendevano molto plausibile la malattia di Wilson. Inoltre l'uso dello zinco che, a parte la possibile pirosi, è sprovvisto di effetti collaterali severi, non poteva arrecare danni alla paziente in attesa della diagnosi definitiva. In relazione alla monoterapia con zinco come terapia di prima linea, c'è da dire che le linee-guida europee ed americane consigliano per i pazienti wilsoniani con esordio epatico i chelanti (penicillamina o trientine) come prima scelta. È anche vero però che nei soggetti con epatopatia lieve, caratterizzata cioè esclusivamente da un rialzo degli enzimi epatici, la monozincoterapia si è dimostrata efficace e sicura come prima linea.

Bibliografia

1. **Roberts EA, Schilsky ML** for American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology 2008;47:2089-111.
2. **European Association for the Study of the Liver. EASL** Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671–85.
3. **Iorio R, D'Ambrosi M, Marcellini M *et al.*** Serum transaminases in children with Wilson's disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;39:331-6.
4. **Nicastro E, Ranucci G, Vajro P, Vegnente A, Iorio R.** Re-evaluation of the diagnostic criteria for Wilson disease in children with mild liver disease. Hepatology 2010;52:1948-56.
5. **Ranucci G, Socha P, Iorio R.** Wilson disease: what is still unclear in pediatric patients? Clin Res Hepatol Gastroenterol 2014; 38:268-272.
6. **Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V.** Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54(5):700-13.

Conclusioni

In conclusione, questo caso clinico vuole ribadire la necessità che il pediatra non deve perdere l'opportunità di una diagnosi precoce di malattia di Wilson in tutti i casi di epatopatia di incerta eziologia. Questo vale ovviamente anche per i pazienti con presentazione neurologica o neuropsichiatrica. Una corretta diagnosi è impegnativa in età pediatrica perché i criteri convenzionali validi per l'età adulta non sempre sono applicabili ai bambini. Quando adeguatamente trattata la malattia di Wilson ha una prognosi eccellente, con una curva di sopravvivenza che coincide con quella della popolazione generale. Il trattamento della patologia deve essere proseguito per tutta la vita; infatti alla sospensione prolungata della terapia farmacologica segue inevitabilmente la morte per insufficienza epatica acuta ■

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.