Un'insolita ipertransaminasemia

Andrea Salzano

Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali,
Università Federico II-Napoli

Department of Cardiovascular Sciences
University of Leicester-UK

GIS - Giovani Internisti SIMI

#SIMI PIACE

Il paziente

- Maschio, razza caucasica, 30 anni
- Non patologie in atto o pregresse riferite, nessuna sintomatologia riferita
- Riscontro di ipertransaminasemia (GOT:60 U/L vn 40; GPT: 115 U/L vn 60), riferita stabile da circa 15 anni

Ragioniamo…

- Ipertransaminasemia > 6 mesi si definisce CRONICA
- Ricerca di sintomi associati
  - Dolore addominale, febbre, perdita di peso
  - Segni di disfunzione epatica: confusione, ascite, edemi, ittero, eritema palmare, spider naevi
- Anamnesi:
  - Esposizione a farmaci (indagare anche medicina non convenzionale, es. prodotti erboristici)
  - Accurata indagine su regime dietetico alimentare (consumo alcolico, obesità)
  - Eventuale esposizione a tossine epatiche
  - Fattori di rischio per malattie epatiche (abitudini di vita, viaggi, attività sessuale, tatuaggi, piercing etc)
  - Familiarità per patologie epatiche o autoimmuni

Ragioniamo…

- Ipertransaminasemia > 6 mesi si definisce CRONICA
- Ricerca di sintomi associati: NESSUNO
  - Dolore addominale, febbre, perdita di peso
  - Segni di disfunzione epatica: confusione, ascite, edemi, ittero, eritema palmare, spider naevi
- Anamnesi: NEGATIVA PER FATTORI PREDISPONENTI
  - Esposizione a farmaci (indagare anche medicina non convenzionale, es. prodotti erboristici)
  - Accurata indagine su regime dietetico alimentare (consumo alcolico)
  - Eventuale esposizione a tossine epatiche
  - Fattori di rischio per malattie epatiche (abitudini di vita, viaggi, attività sessuale, tatuaggi, piercing etc)
  - Familiarità per patologie epatiche o autoimmuni

Come procediamo?

Dopo 1 mese di dieta povera di grassi ed astensione da alcol ripetere:

- Transaminasi, emocromo
- GGT ed altri test di funzionalità epatica (Coagulazione, Proteine totali ed Albumina)

Come procediamo?

Dopo 1 mese di dieta povera di grassi ed astensione da alcol ripetere:

- Transaminasi, emocromo: si conferma il quadro laboratoristico
- GGT ed altri test di funzionalità epatica (Coagulazione, Proteine totali ed Albumina) tutto nella norma

Inizia la ricerca…

- **Cause più frequenti di epatopatia**

Etiology	Clinical clues	Initial diagnostic testing
	Common causes	
Drugs (including prescribed, over the counter, illicit drug use and herbals)	(i) Lack of illness prior to taking the drug (ii) Clinical illness or biochemical abnormalities developing after beginning the drug (iii) Improvement after the drug is withdrawn	History
Alcohol abuse	Excessive alcohol consumption, AST/ALT ratio ≥ 2.0	Accurate history, CAGE questionnaire, AST/ALT ratio, γ-glutamyl transpeptidase level (GGT)
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Evidence of metabolic syndrome (dyslipidemia, hypertension, diabetes or central obesity) AST/ALT ratio < 1.0	Fasting lipid profile, glucose level; consider ultrasonography to detect hepatic steatosis
Hepatitis B	High risk factors including (Immigration from endemic countries, high risk sexual behavior, and intravenous drug use)	Hepatitis B surface antigen (HBsAg), Hepatitis B surface antibody (HBsAb), Hepatitis B core antibody (HBcAb)
Hepatitis C	Parenteral exposure (blood transfusions, intravenous drug use, occupational), tattoos, body piercing, and high risk sexual behavior	Hepatitis C virus antibody testing
Hereditary Hemochromatosis	Family history	Transferrin saturation and ferritin levels

Al Busafi S and Hilzenrat N, 2013 ISRN Hepatology

Il nostro paziente

- **Ecografia addome:** Ecotessitura finemente disomogenea, iperecogena, con lieve attenuazione del fascio posteriore (Bright Liver) come da steatosi di grado lieve.
- **Ferrocinetica (sideremia, ferritinemia, TIBC, UIBC):** nei limiti
- **Virus maggiori e minori epatotropi:** negativi

Continua la ricerca

- **Cause «meno frequenti» di epatopatia**

Less common causes		
Autoimmune hepatitis	Personal of family history of other autoimmune diseases	Immunoglobulin G levels, Serum protein electrophoresis (SPEP); antinuclear antibodies (ANA), smooth muscle antibodies (SMA) and liver-kidney microsomal antibodies testing (LKMA)
Wilson's disease	Younger than 40 years, neuropsychiatric symptoms, Kayser-Fleischer rings	Serum ceruloplasmin level and ophthalmologist consultation to rule out Kayser-Fleischer rings
α1-antitrypsin deficiency	Early-onset emphysema, family history	Serum α1-antitrypsin level and SPEP

Al Busafi S and Hilzenrat N, 2013 ISRN Hepatology

Continua la ricerca

- **Cause «meno frequenti» di epatopatia**

Less common causes		
Autoimmune hepatitis	Personal of family history of other autoimmune diseases	Immunoglobulin G levels, Serum protein electrophoresis (SPEP); antinuclear antibodies (ANA), smooth muscle antibodies (SMA) and liver-kidney microsomal antibodies testing (LKMA)
Wilson's disease	Younger than 40 years, neuropsychiatric symptoms, Kayser-Fleischer rings	Serum ceruloplasmin level and ophthalmologist consultation to rule out Kayser-Fleischer rings
α1-antitrypsin deficiency	Early-onset emphysema, family history	Serum α1-antitrypsin level and SPEP

Nel nostro Paziente:

- **Autoimunità**: anticorpi negativi
- **Alfa-1 antiripsina:** nei limiti
- **Ceruloplasmina**: **RIDOTTA 0,04 g/L (vn: >0,2 g/L)**

Al Busafi S and Hilzenrat N, 2013 ISRN Hepatology

Continua la ricerca

- **Cause extra-epatiche di ipertransaminasemia**

Non-Hepatic causes		
Muscle disorders	Muscle weakness and pain, strenuous exercise	Creatine kinase (CK) and aldolase levels
Thyroid disorders	Signs and symptoms of hypo- or hyperthyroidism	Thyroid-stimulating hormone (TSH) level
Celiac disease	Diarrhea, abdominal pain, malabsorption	Tissue transglutaminase antibody (TTG) testing

Al Busafi S and Hilzenrat N, 2013 ISRN Hepatology

Continua la ricerca

- **Cause extra-epatiche di ipertransaminasemia**

Non-Hepatic causes		
Muscle disorders	Muscle weakness and pain, strenuous exercise	Creatine kinase (CK) and aldolase levels
Thyroid disorders	Signs and symptoms of hypo- or hyperthyroidism	Thyroid-stimulating hormone (TSH) level
Celiac disease	Diarrhea, abdominal pain, malabsorption	Tissue transglutaminase antibody (TTG) testing

Nel nostro Paziente

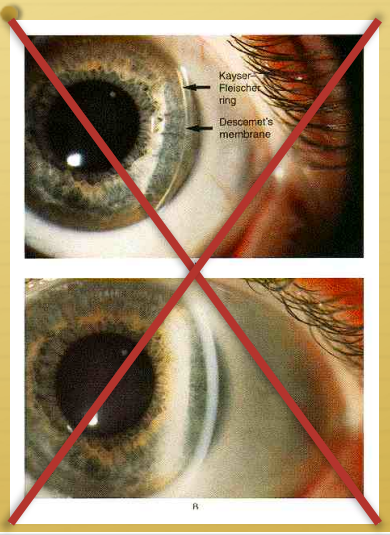
- **Disordini muscolari**: nei limiti
- **Disordini tiroidei**: nei limiti
- **Celiachia**: negativi anticorpi con IGA totali nei limiti

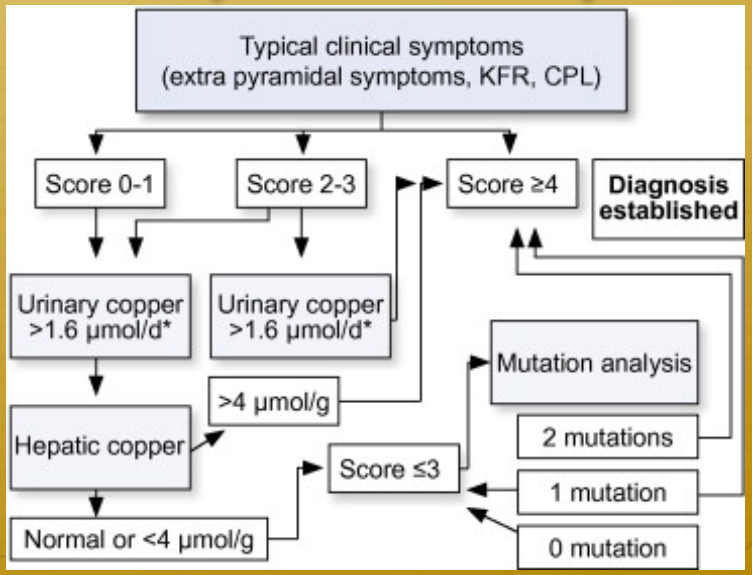
Al Busafi S and Hilzenrat N, 2013 ISRN Hepatology

Malattia di Wilson: percorso diagnostico

Typical clinical symptoms and signs		
KF rings		
Present		2
Absent		0
Neurologic symptoms**		
Severe		2
Mild		1
Absent		0
Serum ceruloplasmin		
Normal (>0.2 g/L)		0
0.1-0.2 g/L		1
<0.1 g/L		2
Coombs-negative hemolytic anemia		
Present		1
Absent		0
TOTAL SCORE	Evaluation:	
4 or more	Diagnosis established	
3	Diagnosis possible, more tests needed	
2 or less	Diagnosis very unlikely	

Anello di Kayser Fleischer





Nel nostro Paziente:

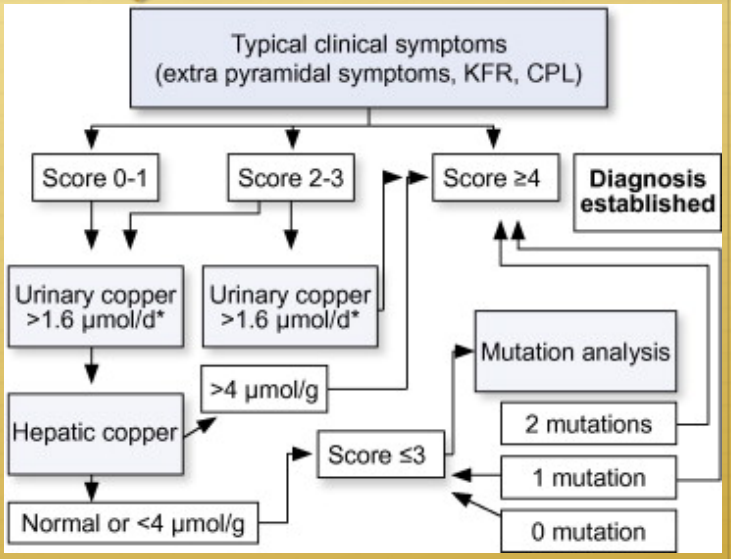
- No KF ring
- Nessun sintomo di Wilson
- Solo ceruloplasmina ridotta: punteggio 2

Wilson very unlikely

EASL guidelines J Hepatol. 2012

Malattia di Wilson percorso diagnostico

Other tests	
Liver copper (in the absence of cholestasis)	
>5x ULN (>4 µmol/g)	2
0.8-4 µmol/g	1
Normal (<0.8 µmol/g)	-1
Rhodanine-positive granules*	1
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Normal	0
1-2x ULN	1
>2x ULN	2
Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	2
Mutation analysis	
On both chromosomes detected	4
On 1 chromosome detected	1
No mutations detected	0



- **Cupruria** (escrezione urinaria di rame): 75 ug/24 h (vn <50): **+ 1 punto**
- **Valutazione Genetica**: riscontro di mutazione P480L eterozigote nell'esone 8 del gene ATP7B (che codifica per una proteina di tipo P-ATPasi, enzima di trasporto cationico che ha la funzione di trasporto del rame nella bile e la sua incorporazione nell'enzima ferrossidasi): N.B. 10% dei pazienti non ha mutazioni conosciute : **+ 1 punto**
- **Test di Penicillamina**: carico di Penicillamina e dosaggio dell' escrezione urinaria: **positivo** **+2 punti**

EASL guidelines J Hepatol. 2012

Malattia di Wilson percorso diagnostico

- **BIOPSIA EPATICA**
  - assenza di granuli leganti il rame (orceina positivi)

N.B. I metodi istochimici per la rilevazione di rame sono incoerenti e inaffidabili; quadro compatibile con steatosi epatica

  - **rame intraepatico 884 mcg/g (vn <200)**

(Ospedale Microcitemico di Cagliari)

Monitoraggio clinico-laboratoristico

- Dosaggio cupruria delle 24 ore da effettuare una volta al mese
- Emocromo completo, GOT, GPT, GGT, ALP, Creatinina, Azotemia, Elettroliti, PT, aPTT ogni 3 settimane
- Controllo neurologico periodico

Fattori prognostici

Table 3. Prognostic index in Wilson's disease [40], modified by Dhawan *et al.* [41].

	1*	2*	3*	4*
Serum bilirubin (μmol/L)	100-150	151-200	201-300	>300
AST (U/L)	100-150	151-300	301-400	>400
INR	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC [10^9/L]	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.3
Albumin [g/L]	34-44	25-33	21-24	<21

*= score points, upper limit of normal for AST = 20 IU/ml (at King's College). A score ⩾11 is associated with high probability of death without liver transplantation.

Riassumendo

Nel nostro Paziente:

- Ceruloplasmina RIDOTTA
- Cupruria AUMENTATA
- Riscontro di Mutazione Genetica per ATP7B
- Test alla Pennicillamina POSITIVO
- Accumulo di Rame intraepatico

DIAGNOSI FINALE → **Malattia di Wilson**

Terapia

- **Dieta alimentare povera di rame**
  - EVITARE: Fegato, cioccolato, ciliegia, amarene, frutta secca, funghi, zuchero di cana, legumi, cocco, sedano, cibi integrali, frutti di mare, calamaro, crostacei, pomodori secchi, pepe

- **Terapia con D-Penicillamina** N.B. Dal 31 Agosto 2011 viene prodotto esclusivamente dall' Agenzia Industrie Difesa – Stabilmento Chimico Farmaceutico Militare

SCHEMA POSOLOGICO: (compresse da assumere sempre a digiuno, 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto)

Settimana I: 1 cp la mattina
Settimana II: 1 cp la mattina e 1 cp la sera
Settimana III: 2 cp la mattina e 1 cp la sera
Settimana IV: 2 cp la mattina e 2 cp la sera
Settimana V: 3 cp la mattina e 2 cp la sera
Settimana VI: 3 cp la mattina e 3 cp la sera
Settimana VII: 4 cp la mattina e 3 cp la sera
A partire dalla VIII settimana: 4 cp la mattina e 4 cp la sera

Altre Terapie

- Trientina (Trietilenetetramina)
- Tetratiomolibdato di ammonio
- Zinco
- Antiossidanti (Vitamina E)

Raccomandazioni EASL

La malattia di Wilson dovrebbe essere ricercata:

- in ciascun individuo con alterazioni della funzionalità epatica e/o manifestazioni neurologiche da causa ignota
- in ciascun individuo con alterazioni della funzionalità epatica in concomitanza con la presenza di manifestazioni neurologiche e psichiatriche
- l'assenza dell'anello di Kayser Fleischer non esclude la diagnosi di M. di Wilson anche nei pazienti con predominanza di manifestazioni neurologiche

EASL guidelines J Hepatol. 2012

Raccomandazioni EASL

- Normali livelli di ceruloplasmina sierica non escludono necessariamente la diagnosi di Malattia di Wilson
- Il trattamento iniziale dei pazienti con Malattia di Wilson prevede l'utilizzo degli agenti chelanti (D-Penicillamina, Trientina)
- La terapia con zinco ha un ruolo come terapia di prima linea nei pazienti con manifestazioni neurologiche
- Il trapianto di fegato è indicato nei casi di M. di Wilson che si presentino con insufficienza epatica acuta e/o cirrosi epatica scompensata (punteggio King score modificato $\geq$ 11)

EASL guidelines J Hepatol. 2012