

18.

Malattie genetiche del fegato

Emanuele Nicastro, Naire Sansotta

Definizione e incidenza

L'avvento del *massively parallel sequencing* ha chiarito che una larga quota delle epatopatie ad esordio in età pediatrica è legata a malattie monogeniche. Circa il 20% dei trapianti pediatrici viene effettuato per malattie monogeniche epatiche. I più comuni esempi sono mostrati nella tabella 18.1.

Questa trattazione non include le malattie genetiche senza sostanziale danno parenchimale e i disordini monogenici puramente colestatici, discussi nel capitolo 16 ("Colestasi del neonato e del lattante").

Eziopatogenesi

La figura 18.1 mostra l'eziopatogenesi delle malattie monogeniche epatiche per quadro clinico.

Le **cause genetiche di insufficienza epatica infantile** sono malattie del metabolismo di carboidrati, aminoacidi e acidi grassi, o difetti mitocondriali del metabolismo energetico che inducono danno epatocitario acuto.

Tabella 18.1 Malattie monogeniche costituenti potenziale indicazione al trapianto di fegato classificate in base all'entità del danno parenchimale e sistemico

Malattie monogeniche con prevalente espressione epatica e danno parenchimale

Colestasi genetiche (PFIC e sindrome di Alagille)

Morbo di Wilson

Emocromatosi ereditaria

Tirosinemia tipo 1

Deficit di alfa-1-antitripsina

Argininosuccinico aciduria (ASL)

Glicogenosi I (rischio adenoma/HCC)

Malattie monogeniche con prevalente espressione epatica senza significativo danno parenchimale

Difetti del ciclo dell'urea (tranne ASL)

Sindrome di Crigler-Najjar

Polineuropatia amiloide familiare

Sindrome uremico-emolitica atipica

Iperossaluria primitiva

Leucinosi

Porfiria acuta intermittente

Difetti congeniti della coagulazione

Glicogenosi Ia (in controllo metabolico)

Ipercolesterolemia familiare omozigote

Malattie monogeniche con espressione epatica ed extraepatica

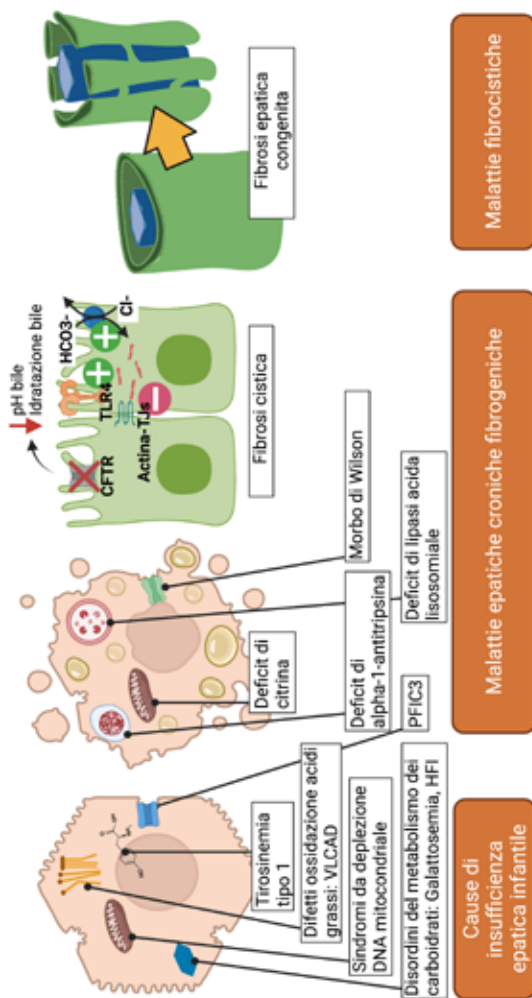
Acidurie organiche (tranne leucinosi)

Fibrosi cistica

Protoporfiria eritropoietica

Malattia di Gaucher

Figura 18.1 **Eziopatogenesi delle più frequenti epatopatie genetiche**



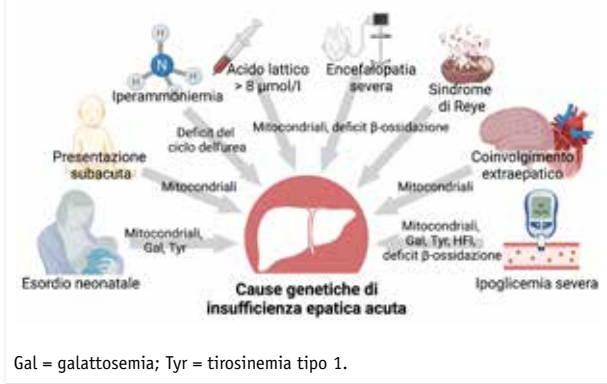
VLCAD = very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; HFI = hereditary fructose intolerance; TLR4 = toll-like receptor 4; TJs = tight junctions.

Le malattie genetiche con prevalente danno parenchimale (fibrosi e cirrosi) sono più eterogenee: possono essere su base metabolica (morbo di Wilson, deficit di alfa-1-antitripsina, deficit di citrina e di lipasi acida lisosomiale), costituire patologie disembrionogenetiche del piatto duttale (fibrosi epatica congenita), o a patogenesi mista metabolica e infiammatoria (fibrosi cistica).

Indici di sospetto e diagnosi differenziale

Il sospetto di una malattia genetica come causa di un'epatopatia dipende dal contesto clinico. Nel caso dell'insufficienza epatica acuta, l'esordio nella prima infanzia rende molto più probabile una malattia genetica-metabolica come causa. Pertanto, considerata la necessità di un *decision making* verso il trapianto, il ricorso ad un pannello genetico rapido sarebbe auspicabile, parallelamente ad indagini metaboliche ed infettivologiche (figura 18.2).

Figura 18.2 Caratteristiche cliniche delle maggiori cause genetiche di insufficienza epatica acuta nel bambino



In presenza di segni/sintomi di malattia epatica (ipertransaminasemia, segni di ipertensione portale), elementi a favore di una malattia genetico-metabolica sono alcune note anamnestiche (consanguineità, familiarità, trigger dietetici, ipoglicemia, acidosi, malattia neurologica, rabdomiolisi), o cliniche, come in caso di epatomegalia isolata o epatosplenomegalia oppure steatosi nella prima infanzia.

La tabella 18.2 mostra i reperti che orientano verso una malattia epatica di natura genetico-metabolica.

Iter diagnostico-terapeutico extraospedaliero

Alcune malattie genetiche del fegato possono essere individuate mediante indagini di primo livello svolte per ipertransaminasemia confermata in più occasioni o per organomegalia. Il dosaggio sierico dell'alfa-1-antitripsina, ad esempio, è un test di screening affidabile per il deficit congenito.

In un bambino con ipertransaminasemia e steatosi, il dosaggio della ceruloplasmina sierica e quello del rame urinario delle 24 ore non devono essere differiti, contestualmente alle indagini di primo livello per epatite autoimmune.

Iter diagnostico-terapeutico in ospedale

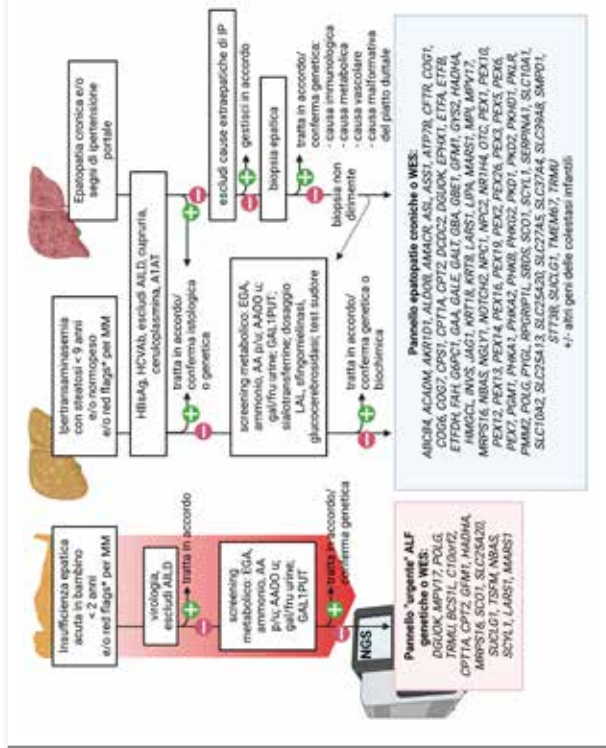
L'approccio diagnostico di secondo livello dipende molto dalla criticità del quadro clinico (figura 18.3). Di fronte ad un bambino con insufficienza epatica acuta, l'età molto giovane, la presenza di segni di accompagnamento come acidosi lattica, ipoglicemia, presentazione Reye-like, coinvolgimento multi-organo, o la presenza di un trigger dietetico o farmacologico, lasciano presupporre una causa genetico-metabolica (figura 18.2). In questi pazienti il ricorso ad un test genetico basato su next-generation sequencing (NGS) con un pannello dedicato "urgente" è ormai realtà in molti centri trapianto.

Tabella 18.2 Quadri clinici che orientano verso un'epatopatia genetica

Anamnesi: consanguineità, precedenti fratelli affetti, trigger dietetici, ipoglicemia, acidosi, sintomi neurologici, rabdomiolisi, cardiomiopatia	Tirosinemia, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, difetti del ciclo dell'urea, difetti della β -ossidazione, citopatie mitocondriali
Idrope fetale	Malattie da accumulo lisosomiale, deficit di LAL (malattia di Wolman), difetti congeniti della glicosilazione
Colestasi neonatale	A1ATD, PFIC, galattosemia, tirosinemia, Niemann-Pick C, difetti del metabolismo dei sali biliari, fibrosi cistica, ciliopatie
Coolestasi a GGT basse	PFIC1/2/4, difetti di sintesi dei sali biliari, ARC syndrome, deficit di transaldolasi
Steatosi nella prima infanzia	Morbo di Wilson, intolleranza ereditaria al fruttosio, difetti della β -ossidazione, deficit di LAL, citopatie mitocondriali
Epatomegalia isolata	Glicogenosi, deficit di LAL, difetti della β -ossidazione, mucopolisaccaridosi
Epatosplenomegalia	Malattie da accumulo lisosomiale, fibrosi epatica congenita
Coolestasi neonatale con splenomegalia	Niemann-Pick C, malattia di Gaucher
Epatopatia cronica fibrogenica	A1ATD, morbo di Wilson, glicogenosi 3 e 4
Insufficienza epatica acuta	Tirosinemia, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, difetti del ciclo dell'urea, difetti della β -ossidazione, morbo di Wilson, citopatie mitocondriali

Nel bambino non critico, il ruolo e il timing dell'indagine genetica variano. In presenza di un'epatopatia steatosica nella prima età scolare e/o in bambino normopeso, o di altri segni che indirizzano ad una malattia metabolica, il ricorso alla genetica può precedere l'esecuzione della biopsia epatica, che invece rimane un'indagine

Figura 18.3 Iter diagnostico avanzato delle malattie epatiche mediante next-generation sequencing a seconda del quadro clinico



importante nello studio del bambino con epatopatia cronica fibrotica senza steatosi. La tabella 18.3 mostra i geni-malattia delle epatopatie genetiche più comuni su cui sono costruiti i pannelli genetici in epatologia pediatrica.

Tabella 18.3 Cause genetiche di malattia epatica e loro quadro clinico

Malattia	Gene	Elementi suggestivi per la diagnosi
Insufficienza epatica acuta/ colestasi neonatale		
Galattosemia	<i>GALT</i>	Trigger da galattosio nella dieta Ipoglicemia Sepsi da <i>E. coli</i> Disfunzione tubulare renale
Tirosinemia tipo 1	<i>FAH</i>	Trigger da tirosina nella dieta Disfunzione tubulare renale Rachitismo Cirrosi e HCC precoci
Intolleranza ereditaria al fruttosio	<i>ALDOB</i>	Trigger da fruttosio/saccarosio nella dieta Ipoglicemia Vomito, shock
Deficit MCAD	<i>ACADM</i>	Presentazione Reye-like Steatosi precoce
MDS POLG1	<i>POLG1</i>	Epilessia intrattabile Trigger da valproato Encefalopatia severa Acidosi lattica
MDS DGUOK	<i>DGUOK</i>	Ipoglicemia Coinvolgimento neurologico Acidosi lattica
MDS MPV17	<i>MPV17</i>	Ipoglicemia Coinvolgimento neurologico
Deficit di ornitina transcarbamilasi	<i>OTC</i>	Soggetti maschi Iperammoniemia Encefalopatia
RALF	<i>NBAS</i>	Trigger da febbre Ricorrenza

Segue

Tabella 18.3 *Segue*

Malattia	Gene	Elementi suggestivi per la diagnosi
Malattia epatica cronica con fibrosi e/o ipertensione portale		
Deficit di alfa-1-antitripsina	<i>SERPINA1</i>	A1AT sierica bassa Steatosi
Morbo di Wilson	<i>ATP7B</i>	Bassa ceruloplasmina Steatosi Sintomi neurologici più tardivi
Defetto congenito della glicosilazione 1b	<i>MPI</i>	Diarrea cronica Antitrombina III bassa Ipertensione portale non-cirrotica Sviluppo cognitivo normale
Deficit di LAL (forma lieve)	<i>LIPA</i>	Steatosi microvescicolare Ipercolesterolemia
Fibrosi cistica	<i>CFTR</i>	Sintomi respiratori Malassorbimento Ipertensione portale non-cirrotica

Particolare importanza riveste il riconoscimento del morbo di Wilson, la cui diagnosi è basata su un elevato indice di sospetto e sull'uso combinato di diversi test, i quali concorrono a determinare lo score diagnostico di Ferenci (tabella 18.4).

Terapia

La terapia specifica dipende dalla diagnosi. Nella tabella 18.5 sono sintetizzati i concetti essenziali di terapia delle malattie genetiche epatiche più comuni.

Tabella 18.4 Score di Ferenci: ≥ 4 : diagnosi di morbo di Wilson;
2-4: morbo di Wilson probabile, necessarie ulteriori indagini;
 < 2 : morbo di Wilson improbabile

Ceruloplasmina sierica	
>20 mg/dl	0
10-20 mg/dl	+1
<10 mg/dl	+2
Cupruria delle 24 ore (in assenza di epatite acuta)	
<40 $\mu\text{g}/24$ ore (normale)	0
40-80 $\mu\text{g}/24$ ore	+1
>80 $\mu\text{g}/24$ ore	+2
Normale, ma >200 $\mu\text{g}/24$ ore dopo carico di penicillamina	+2
Anemia emolitica Coombs-negativa	
Assente	0
Presente	+1
Anelli di Kayser-Fleischer	
Assenti	0
Presenti	+2
Sintomi neurologici	
Assenti	0
Presenti, lievi	+1
Presenti, severi	+2
Rame epatico	
<50 $\mu\text{g}/\text{g}$ peso secco	-1
50-250 $\mu\text{g}/\text{g}$ peso secco	+1
>250 $\mu\text{g}/\text{g}$ peso secco	+2
Staining con rodanina (se non disponibile rame epatico quantitativo)	
Assente	0
Presente	+1
Test genetico del gene ATP7B	
Nessuna mutazione trovata	0
Una mutazione trovata	+1
Mutazioni bialleliche (due mutazioni in trans)	+4

Tabella 18.5 Fondamenti di terapia nelle principali epatopatie genetiche

Malattia	Terapia
Galattosemia	Dieta priva di galattosio
Tirosinemia tipo 1	Dieta a basso contenuto di tirosina NTBC 1 mg/kg/die, da regolare in base a succinilacetone
Intolleranza ereditaria al fruttosio	Dieta priva di fruttosio, saccarosio, sorbitolo Integrazione di vitamina C + multivitaminico
Difetto di MCAD	Dieta priva di acidi grassi a catena media
Sindromi da deplezione del DNA mitocondriale (MDS)	Ubidecarenone 2-8 mg/kg/die in 1-2 dosi Terapia specifica dell'epilessia se presente
Deficit di OTC	Dieta ipoproteica Arginina 100-250 mg/kg/die Scavenger dell'ammonio (sodio benzoato o fenilbutirrato, N-carbamilglutammato) Terapia genica (sperimentale) Trapianto di fegato (forme neonatali)
Deficit di alfa-1-antitripsina	UDCA (nelle forme con colangiopatia associata) 20 mg/kg/die in 2-3 dosi TIPS (se ipertensione portale severa) Trapianto di fegato (cirrosi, ipertensione portale severa)
Morbo di Wilson	Chelanti del rame <ul style="list-style-type: none"> • penicillamina 20 mg/kg/die in 3 dosi • trientina (<13 anni: 500-750 mg/die in 2-4 dosi; 13+ anni: 750-1250 mg/die in 2-4 dosi) <i>Se penicillamina: vitamina B6 (<12 anni: 150 mg/settimana; 12+ anni: 300 mg/settimana)</i> Sali di zinco <ul style="list-style-type: none"> • zinco acetato (<6 anni: 25 mg q12h; 6-16 anni e peso <57 kg: 25 mg q8h; 16+ anni o peso >57 kg: 50 mg q8h)

Segue

Tabella 18.5 *Segue*

Malattia	Terapia
Deficit di LAL	Dieta ipolipidica Terapia enzimatica sostitutiva (sebelipase) Statine (casi selezionati)
Fibrosi cistica	Estratti pancreatici UDCA 20 mg/kg/die in 2-3 dosi Terapia specifica respiratoria Terapia con scavenger di CFTR se indicato TIPS (se ipertensione portale severa) Trapianto di fegato o combinato fegato-pancreas (se cirrosi, end-stage liver disease, ipertensione portale severa)

Follow-up

Il follow-up delle più comuni epatopatie genetiche è sintetizzato nella tabella 18.6.

Tabella 18.6 Follow-up delle principali epatopatie genetiche

Malattia	Follow-up
Galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio	Controlli condivisi con Servizio di malattie metaboliche e dietologia LFTs, sostanze riducenti nelle urine ogni 4-6 mesi Per IEF: dosaggi vitamine A, gruppo B, folati
Tirosinemia tipo 1	Controlli condivisi con Servizio di malattie metaboliche e dietologia LFTs, aminoacidi plasmatici, succinilacetone urinario ogni 4-6 mesi Sorveglianza attiva dell'HCC, con AFP ed ecografia addome ogni 6-12 mesi

Segue

Tabella 18.6 *Segue*

Malattia	Follow-up
Deficit di alfa-1-antitripsina	LFTs ogni 4-6 mesi Sorveglianza attiva dell'HCC, con AFP ed ecografia addome ogni 12 mesi Sorveglianza dell'ipertensione portale: EGDS se segni di ipersplenismo, eventuale bonifica endoscopica di varici esofagee
Morbo di Wilson	LFTs ogni 4-6 mesi Parametri di efficacia del trattamento: <ul style="list-style-type: none"> • transaminasi normali se non cirrosi • in penicillamina, cupruria 200-500 µg/24h • in zinco, zincuria ≥ 2 mg/24h o zinchemia ≥ 125 µg/dl; cupruria attesa entro i limiti di normalità • rame libero < 18 µg/dl
Fibrosi cistica	Follow-up secondo accordi condivisi con Centro di riferimento fibrosi cistica

Bibliografia essenziale

Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, et al. Diagnostic approach to acute liver failure in children: a position paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Dig Liver Dis* 2021; 53:545-57.

Fagioli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol* 2013; 59:595-612.

Nicastro E, D'Antiga L. Next generation sequencing in pediatric hepatology and liver transplantation. *Liver Transpl* 2018; 24:282-93.

Lipiński P, Ciara E, Jurkiewicz D, et al. Targeted next-generation sequencing in diagnostic approach to monogenic cholestatic liver disorders - Single-center experience. *Front Pediatr* 2020; 8:414.

Socha P, Janczyk W, Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:334-44.

Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:319-34.