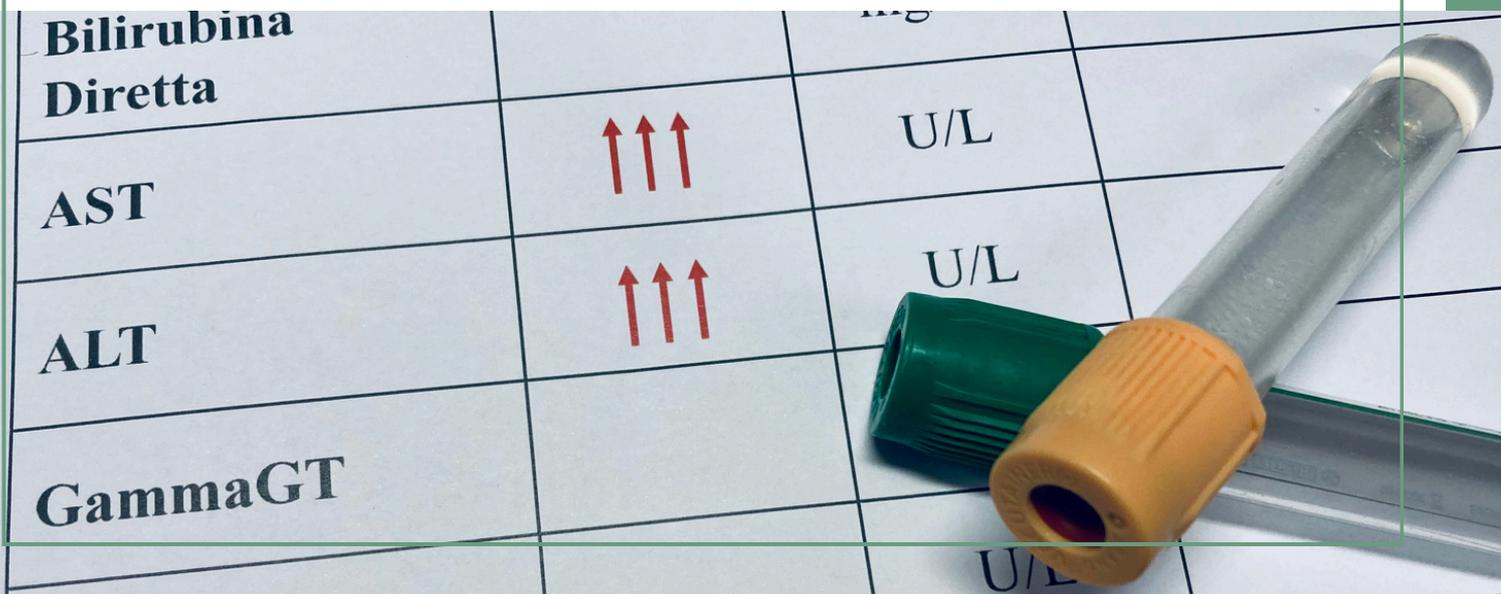


Ipertransaminasemia

Dott.ssa **Ilaria Mone**, specializzanda di pediatria - Università di Firenze
Dott.ssa **Elisa Bartolini**, pediatra specialista in epatologia - AOU Meyer IRCCS



Bilirubina Diretta	↑↑↑	U/L
AST	↑↑↑	U/L
ALT	↑↑↑	U/L
GammaGT		U/L

DEFINIZIONE

Con il termine ipertransaminasemia si intende un aumento significativo di AST (aspartato-aminotransferasi) e/o ALT (alanino-aminotransferasi), anche in assenza di sintomatologia clinica.

FISIOLOGIA DELLE TRANSAMINASI E VALORI DI CUT-OFF

Le transaminasi sono enzimi intracellulari presenti in diversi tessuti (fegato, cuore, muscolo scheletrico, tessuto adiposo, cervello, rene). In particolare:

- La **ALT o GPT** è più epato-specifica
- La **AST o GOT** è presente anche in cervello, pancreas, polmone, muscolo scheletrico e cardiaco.

Le attuali linee guida **non** concordano su un unico cut-off di riferimento che deve essere sempre interpretato in relazione al quadro clinico.

Secondo la *European Pediatric HCV Network (England, 2009)* i valori di cut-off sono diversi **in base al sesso**:

- Nei maschi sono da considerarsi normali valori inferiori a 60 U/L;
- Nelle femmine valori al di sotto di 55 U/L.

Tali range si riducono ulteriormente **in base all'età**:

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

Inoltre, si devono distinguere diversi gradi di **ipertransaminasemia**:

- **lieve**: aumento degli enzimi fino a 2 volte il valore massimo normale (<2xN);
- **moderata**: incremento tra le 2 e le 10 volte il valore massimo normale (da 2 a 10 x N);
- **grave**: aumento >10 volte il valore massimo normale (>10 x N).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

In età pediatrica, le cause di ipertransaminasemia sono numerose (vedi tabella 1 e figura 1): infettive, autoimmuni, genetico-metaboliche, biliari, nutrizionali (quali celiachia, obesità), da farmaco-tossicità, extraepatiche.

CAUSE DI IPERTRANSAMINASEMIA IN ETÀ PEDIATRICA
Obesità
Infezioni (soprattutto epatite A, B, C, E, virus di Epstein Barr, Citomegalovirus, Parvovirus, Brucella, Leishmania, salmonella, Herpes virus, enterovirus, adenovirus, Rotavirus)
Celiachia
Steatosi epatica non alcolica
Malattie genetico-metaboliche (deficit alfa 1 Antitripsina, fibrosi cistica, galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, glicogenosi e altre meno frequenti)
Malattie autoimmuni (epatite autoimmune tipo 1 e tipo 2, colangite sclerosante autoimmune, colangite sclerosante primitiva)
Assunzione di farmaci (paracetamolo, antibiotici, antinfiammatori)
Malattie a carico delle vie biliari
MacroAST
Neoplasie

Tabella 1. Cause più frequenti di ipertransaminasemia in età pediatrica

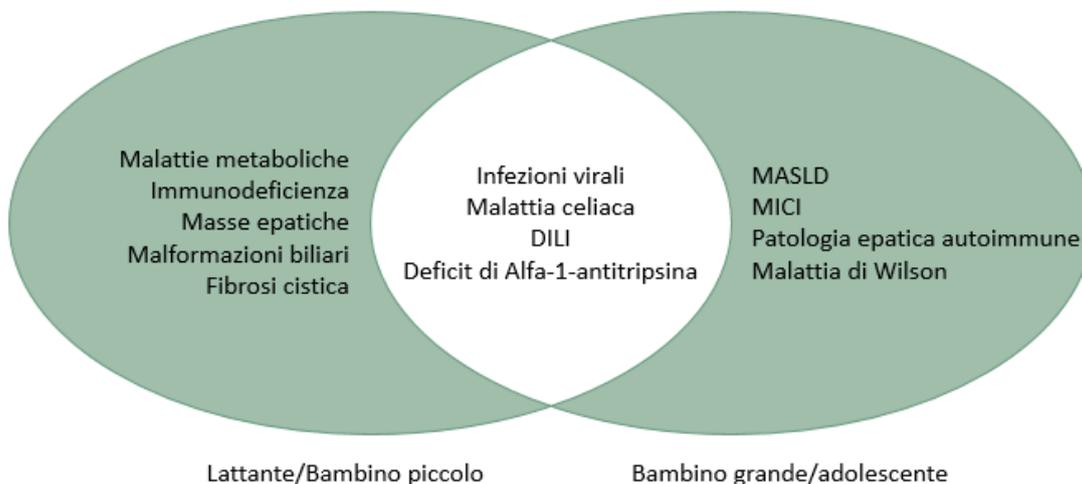


Figura 1. Cause più frequenti di ipertransaminasemia in base all'età (Costa, 2023) (DILI: Drug induced liver disease; MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease; MICI: malattie infiammatorie croniche intestinali)

Attualmente, **l'obesità** rappresenta la causa più frequente di ipertransaminasemia, sia negli adulti che nei bambini ma è spesso sottodiagnosticata a causa di una scarsa consapevolezza e/o gestione da parte del medico.

A fronte delle numerose eziologie, il quadro clinico appare in alcuni casi poco specifico, per cui ne possono derivare un notevole impegno diagnostico, un rischio di effettuare eccessive indagini con costi elevati e, spesso, una diagnosi tardiva.

Questa newsletter ha l'obiettivo di fornire un approccio graduale e ragionato all'ipertransaminasemia in età pediatrica, al fine di rendere più agevoli la diagnosi, il trattamento e l'individuazione del più idoneo setting di cura dei pazienti (pediatra di famiglia, reparto di degenza o epatologia pediatrica presso centro di terzo livello).

APPROCCIO AL PAZIENTE CON IPERTRANSAMINASEMIA

Come per ogni quadro clinico, la prima valutazione del paziente deve essere clinico-parametrica, da correlare ai dati laboratoristici. **La presenza di segni di allarme** quali epatomegalia, ittero (sclerale e/o cutaneo), petecchie, ematomi diffusi e/o sanguinamenti attivi, con o senza febbre concomitante, ipo/acolia delle feci, sonnolenza, **richiede l'immediato invio del paziente al primo pronto soccorso disponibile**.

Per contro, in caso di assenza di criteri di urgenza, è utile un primo screening con domande quali:

- Da quanto tempo persiste l'ipertransaminasemia?
- Il prelievo è stato eseguito in benessere o in corso di un'infezione intercorrente?
- Qual è il motivo per cui sono stati eseguiti gli esami ematici?

Tali dati ci permettono di discernere la *possibile evolutività della malattia da una citolisi che si autolimita*: un aumento transitorio degli enzimi epatici, seguito da una loro normalizzazione non deve allarmare, mentre, al contrario, un aumento anche lieve, ma persistente, può essere spia di un'epatopatia cronica.

A seguire, effettuare un approfondimento anamnestico da integrare con la valutazione clinica.

Anamnesi

- Storia clinica (calo ponderale, prurito, ittero, vomito, diarrea, episodi di sanguinamento);
- Abitudini alimentari (dieta con o senza glutine) e/o ingestione di alimenti contaminati;
- Assunzione recente di farmaci;
- Anamnesi fisiologica: etnia; storia gravidica (es. assunzione di farmaci in gravidanza) e perinatale; sviluppo psico-motorio e accrescimento staturale-ponderale;
- Aborti precedenti e consanguineità;
- Viaggi recenti in zone endemiche;
- Vaccinazioni;
- Precedente epatopatia oppure precedenti trasfusioni di sangue/emoderivati;
- Comorbidità;
- Familiarità per malattie autoimmuni o per epatopatia.

Esame obiettivo

- L'aspetto generale, la crescita staturale-ponderale e lo sviluppo puberale;
- FACIES: presenza di dismorfismi o anomalie tipiche di alcune patologie (es. fronte prominente, mento appuntito, occhi infossati, sella nasale appiattita sono segni suggestivi di Sindrome di Alagille);
- CUTE: colorito (es. ittero), lesioni da grattamento, spider naevi, eritema palmare, circolo venoso superficiale, acanthosis nigricans;
- ADDOME: aspetto (globoso, disteso); circonferenza addominale; dimensioni e consistenza di fegato e milza, presenza di ascite;
- CUORE: toni cardiaci, soffi, pressione arteriosa;
- MUSCOLI: tono, difficoltà motorie (es. segno di Gowers), pseudoipertrofia dei polpacci;
- OCCHI: subittero sclerale;
- LINFONODI: dimensioni, localizzazione, consistenza, dolorabilità;
- TORACE: valutazione aspetto generale, rumori patologici, ippocratismo digitale.

Esami di laboratorio

Indipendentemente dalla noxa patogena, per valutare la presenza di un'eventuale epatopatia, è necessario eseguire tutti questi **esami di primo livello** (vedi figura 2 e tabella 2):

- Emocromo, AST, ALT, GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina totale e diretta, creatinina, creatinasi (CK), urea, tempo di protrombina (PT), tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT), fibrinogeno, international normalized ratio (INR), velocità di sedimentazione (VES), proteina-C-reattiva (PCR) e ammonio;
- Albumina, proteine totali, elettroforesi delle proteine plasmatiche, colesterolo, acidi biliari, dosaggio delle immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) e markers virali;
- Esame chimico-fisico delle urine.

In caso di confermata ipertransaminasemia, dovranno essere eseguiti ulteriori approfondimenti (vedi figura 2) che possono delineare alcuni quadri clinici quali:

1. IPERTRANSAMINASEMIA E ALTERAZIONI DELLA COAGULAZIONE;

2. IPERTRANSAMINASEMIA ISOLATA TRANSITORIA;

3. IPERTRANSAMINASEMIA E AUMENTO DELLE CK;

4. IPERTRANSAMINASEMIA E AUMENTO DI GGT E BILIRUBINA DIRETTA;

5. IPERTRANSAMINASEMIA E INFEZIONI VIRALI;

6. IPERTRANSAMINASEMIA E CELIACHIA;

7. IPERTRANSAMINASEMIA E MASLD;

8. IPERTRANSAMINASEMIA DA FARMACI (DILI).

Se le indagini di I livello risultano non conclusive, è necessario eseguire **esami di secondo livello** (vedi tabella 2) per:

9. MALATTIA DI WILSON (ceruloplasminemia e cupremia nei bambini > 4 anni d'età);

10. EPATITE AUTOIMMUNE (EIA) (ANA, ASMA, LKM1);

11. ALTRE MALATTIE METABOLICHE con interessamento epatico (intolleranza al fruttosio, galattosemia, tirosinemia di tipo I, glicogenosi, difetti lisosomiali, difetti perossisomiali, mitocondriopatie, difetti nella sintesi di acidi biliari, difetti della glicosilazione) che non verranno trattati in questa newsletter.

Ecografia epatica

L'ecografia epatica rappresenta l'imaging di primo livello da eseguire in caso di ipertransaminasemia confermata (vedi figura 2). E' un esame non invasivo e poco costoso che fornisce informazioni sulla morfologia, le dimensioni e l'ecostruttura del fegato e della milza. Identifica eventuali versamenti ascitici, anomalie vascolari a carico del fegato e dell'asse venoso spleno portale (come cavernomi e trombosi portal), steatosi epatica, alterazioni del calibro e del decorso delle vie biliari intra ed extraepatiche, calcoli biliari, cisti e lesioni focali.

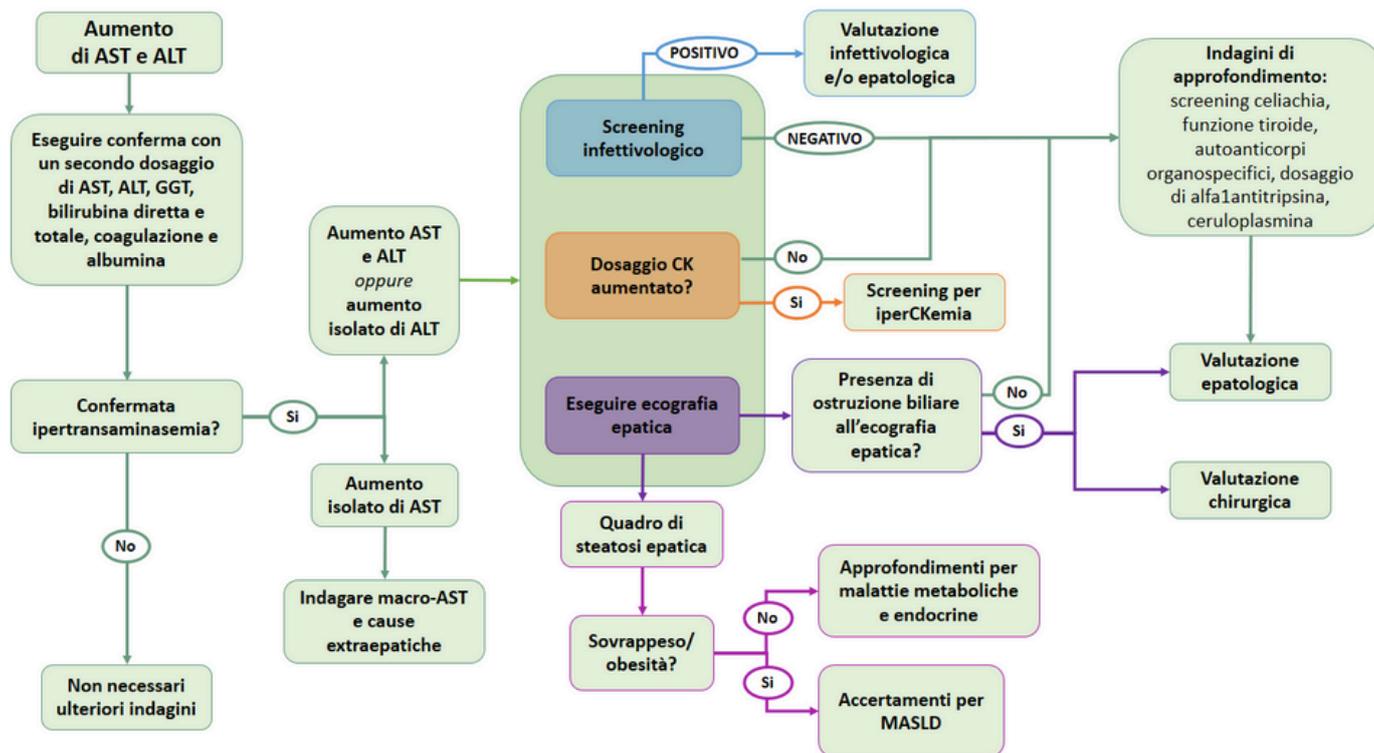


Figura 2. Proposta degli autori di flowchart di approccio al paziente pediatrico con ipertransaminasemia.

I LIVELLO		II LIVELLO	III LIVELLO	
TEST DI FUNZIONALITÀ	TEST DIAGNOSTICI	TEST DIAGNOSTICI	TEST DIAGNOSTICI	
AST, ALT e CK	Markers virali (sierologie per HAV, HBV, HCV) EBV, CMV, HSV6	Ceruloplasmina, cupremia	Cupruria, analisi molecolare ATP7B, HCV RNA, HBV DNA	
GGT, fosfatasi alcalina, bilirubina diretta e totale e acidi biliari	EMA, tTG IgA, AGA deamidati	ANA, SMA, LKM1	Screening genetico EGA venoso Acido urico Ammonio Acido lattico Aminoacidemia Acidi organici urinari Acil-carnitine sieriche Analisi molecolari per CFTR Cariotipo	Screening metabolico per MASLD Glicemia Insulina TSH, FT4 Colesterolo, HDL, LDL, trigliceridi Cortisolo/IGF1 ANCA Clintest se urine Omocisteinemia Test per CDG
Elettroforesi delle proteine	IgA, IgG	Alfa 1-antitripsina	LC1, anti-SLA	
Albumina		Ecografia epatica	Steatocrito, elastasi fecale	
PT, APTT e INR		Test del sudore	RM, colangio-RM, TC, ERCP	
Emocromo			Biopsia epatica	
Se solo AST e CK normale, eseguire: • PEG test • elettroforesi per Macro-AST			Biopsia intestinale	

Tabella 2. Tavola sinottica per esami di I, II, III livello in caso di ipertransaminasemia (ANCA: Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; CDG: Disordini congeniti della glicosilazione; CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; PEG: Polietilen-glicole; LC1: Anticorpi anti-citosol epatico 1; anti-SLA: Anticorpi anti-antigene epatico solubile) (modificata da Mandato, Quaderni ACP 2015)

1. Ipertransaminasemia e alterazioni della coagulazione

L'esecuzione dei test della coagulazione nell'inquadramento di un'epatopatia risulta dirimente, in quanto, un rapido aumento degli indici di citolisi ed una concomitante o riduzione del PT, pongono il sospetto di un'insufficienza epatica in corso. Per l'approfondimento riguardo all'insufficienza epatica si rimanda alla newsletter dedicata ("insufficienza epatica acuta").

In questi casi, occorre indirizzare il paziente presso il pronto soccorso più vicino, al fine di una tempestiva presa in carico da parte dell'epatologo pediatrico.

2. Ipertransaminasemia isolata transitoria

E' un quadro di frequente riscontro nella pratica clinica. In assenza di elementi clinici di allarme, è utile ripetere il prelievo dopo 2-3 settimane in completo benessere. Nel 75% dei casi, si osserva una normalizzazione spontanea degli enzimi, suggerendo un incremento transitorio, spesso causato da un'infezione.

In caso di tali riscontri, dunque, è sufficiente la gestione da parte del pediatra curante.

Al contrario, in caso di persistenza dell'ipertransaminasemia, è necessario procedere con indagini di secondo livello.

3. Ipertransaminasemia e aumento delle CK

E' consigliato un retest dopo almeno una settimana di riposo dall'attività fisica:

- Se i valori si normalizzano, si procede con il follow-up standard presso il curante;
- Se invece persiste incremento di AST, ALT e CK, sarà necessario eseguire screening per iperCKemia.

4. Ipertransaminasemia e aumento GGT e bilirubina diretta

Un aumento concomitante di questi enzimi sono un segno di colestasi. In tal caso, è necessaria l'esecuzione di un'ecografia epatobiliare, per escludere un'ostruzione dell'albero biliare:

- Se l'ostruzione viene confermata all'ecografia il paziente sarà indirizzato presso l'epatologo e il chirurgo, i quali, previa conferma con una colangiogramma, sottoporrà il paziente a disostruzione mediante chirurgia e/o colangiopancreatografia endoscopica retrograda (CPRE);
- In caso contrario, l'epatologo indagherà eventuali biliopatie sottostanti (es. colangite infettiva o infiammatoria, sindrome da overlap).

5. Ipertransaminasemia e infezioni virali

Sebbene le infezioni spesso si manifestino con citolisi isolata, alcune possono indurre anche un quadro di colestasi (es. HAV, EBV). Pertanto andranno indagati i seguenti markers:

- Virus epatotropi maggiori: HBSAg e HBSAb, HCV Ab e PCR HCV;
- Virus epatotropi minori: VCA IgG, VCA IgM, EBNA IgG, PCR EBV, HAV IgM, HAV IgG, PCR CMV, CMV IgG, CMV, IgM, CMV Avidity, sierologia HSV1-HSV2, PCR HSV1, PCR HSV2, PCR Adenovirus, PCR Enterovirus, sierologia Parvovirus B19, sierodiagnosi, coprocultura, antigene fecale per Rotavirus e Adenovirus e titolo antistreptolisinico (TAS).

In presenza di tali scenari, dunque, il paziente necessiterà di una valutazione epatologica e/o infettivologica.

FOCUS SUI VIRUS EPATOTROPI

L'epatite acuta da HAV può evolvere in epatopatia colestatica sintomatica (riscontro di aumento GGT), mentre una coinfezione con HEV può determinare epatite fulminante.

Inoltre la viremia HAV recidivante, nei pazienti pediatrici, può causare ipertransaminasemia intermittente, riscontrabile fino a un anno dall'esordio, senza evolvere in danno epatico cronico.

L'infezione virale da HBV e HCV può determinare livelli di transaminasi fluttuanti anche in presenza di danno epatico significativo.

L'infezione da EBV e CMV deve essere sospettata in caso di febbre, linfadenomegalia, epatosplenomegalia, faringite, e astenia. A causa del tropismo dell'EBV per i colangiociti si può assistere ad un quadro di epatite colestatica.

Adenovirus e Coxsackie virus possono dare ipertransaminasemia in pazienti con immunodeficienza paucisintomatica.

Nel 20% dei casi anche l'infezione da Rotavirus è causa di ipertransaminasemia.

6. Ipertransaminasemia e celiachia

L'epatite celiaca è una condizione di frequente riscontro nei pazienti affetti da celiachia.

In pazienti con ipertransaminasemia, è raccomandato dosare *le IgA totali e gli anticorpi anti-transglutaminasi IgA*. **Nei bambini di età inferiore ai 2 anni**, si raccomanda anche la ricerca degli anticorpi anti-gliadina deamidata IgG e IgA.

FOCUS SU EPATITE CELIACA

L'epatite celiaca è una condizione dipendente dal glutine, caratterizzata da un moderato aumento delle transaminasi che regredisce con la dieta priva di glutine, ma recidiva in caso di reintroduzione dello stesso.

ATTENZIONE: È bene sospettare l'epatite celiaca in caso di aumento isolato di AST e ALT. Questa ipotesi deve essere verificata con gli appropriati test sierologici.

In questi casi, dopo adeguata valutazione epatologica, **la gestione multidisciplinare** in regime ambulatoriale da parte di gastroenterologo pediatrico, dietista e pediatra di libera scelta risulta cruciale nel fornire al paziente e alla famiglia gli strumenti utili al fine di seguire una corretta aderenza alla dieta aglutinata.

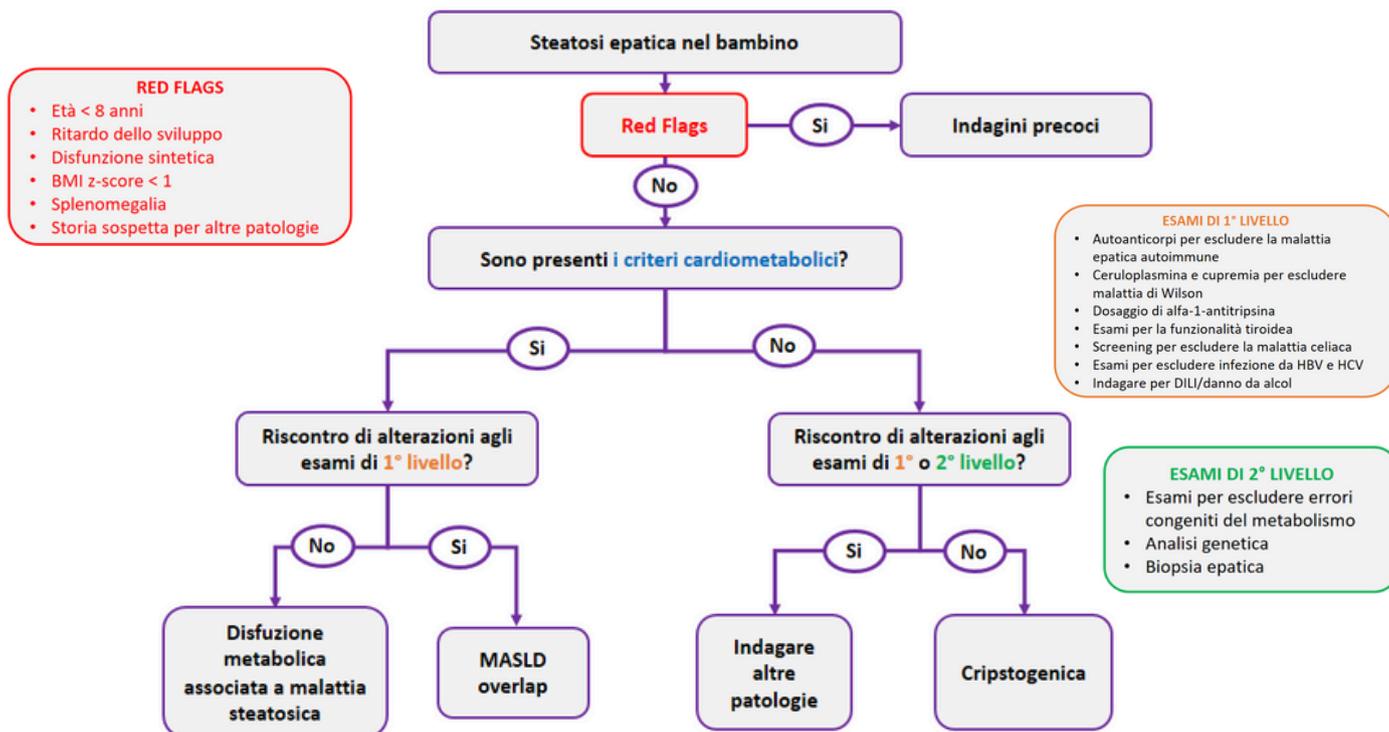
7. Ipertransaminasemia e MASLD

L'aumento delle transaminasi può essere associato alla condizione conosciuta come "**MASLD**" (*Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*). Secondo le linee guida del 2024 della "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition" (ESPGHAN), questo termine sostituisce l'obsoleta NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

La diagnosi di MASLD nel paziente pediatrico è definita dalla presenza di **steatosi (SLD) e almeno uno dei cinque criteri di rischio cardiometabolico**: *indice di massa corporea (BMI)-circonferenza vita, glicemia a digiuno-emoglobina glicata, ipertensione, ipertrigliceridemia e colesterolo HDL (vedi figura 3)*.

Il riscontro ecografico di un "fegato luminoso" in un bambino obeso e/o sovrappeso richiede l'intervento del medico per promuovere la perdita di peso e uno stile di vita sano ed un eventuale supporto nutrizionale.

ATTENZIONE: Nei bambini non obesi con steatosi, è fondamentale indagare possibili cause metaboliche ed endocrine.



CINQUE CRITERI CARDIOMETABOLICI PEDIATRICI	
1. BMI \geq 85° percentile per età/sexo (BMI Z-score \geq 1) oppure circonferenza addominale $>$ 95° percentile oppure adattata per etnicità;	4. Per bambini di età $<$ 10 anni, trigliceridemia \geq 100 mg/dl (1.15 mmol/L); per bambini di età \geq 10 anni, trigliceridemia \geq 150 mg/dl (1.7 mmol/L) oppure in terapia per ridurre trigliceridi/colesterolo.
2. Glicemia a digiuno \geq 100 mg/dl (5.6 mmol/L) oppure glicemia \geq 200 mg/dl (11.1 mmol/L) oppure glicemia 2 ore dopo il pasto \geq 140 mg/dl (7.8 mmol/L) oppure Hb glicata \geq 5.7% (39 mmol/L) oppure diabete di tipo 2 già diagnosticato/trattato oppure trattamento in corso per diabete di tipo 2	5. Colesterolemia HDL $<$ 40 mg/dl (1 mmol/L) oppure in terapia per ridurre trigliceridi/colesterolo.
3. Per bambini di età $<$ 13 anni, pressione arteriosa \geq 95° percentile oppure \geq 130/80 mmHg; per bambini di età \geq 13 anni, $>$ 130/85 mmHg oppure in trattamento con uno specifico farmaco antipertensivo.	

Figura 3. Flowchart per la gestione del paziente con steatosi epatica (tradotta da ESPGHAN, EASL, NASPGHAN, LASPGHAN, APPSPGHAN, PASPGHAN, CAPGAN, FISPGHAN, 2024)

8. Ipertransaminasemia da farmaci

Il danno epatico da farmaci (DILI, Drug induced liver disease) è una diagnosi di esclusione e può manifestarsi con aumento delle AST e ALT. I farmaci possono determinare un danno epatico in modo dose-dipendente (paracetamolo), oppure dose-indipendente (valproato e l'isoniazide). Le reazioni a farmaci sono imprevedibili, con meccanismi non completamente noti. Potenzialmente, qualsiasi farmaco può causare danno epatico. È fondamentale stabilire una relazione temporale tra l'instaurarsi del danno epatico e l'assunzione del farmaco.

ATTENZIONE: Nell'adolescente si deve sempre sospettare un'eziologia tossica.

ESEMPI DI XENOBIOTICI POTENZIALMENTE EPATOTOSSICI
Paracetamolo
Chemioterapici (ciclofosfamide, dacarbazina)
Farmaci per la tiroide (es. Propiltiouracile)
Antiepilettici (carbamazepina, acido valproico)
Sulfalazina
Antibiotici (ampicillina/amoxicillina-calvulanato)
Antitubercolari (isoniazide)
Anestetici (alotano)
Antiarritmici (amiodarone)
Antidepressivi (trazodone)
Droghe (cocaina, estasi)
Intossicazione da funghi (Amanita phalloidea, la specie Lepioteae)

Tabella 4. Esempi di xenobiotici potenzialmente epatotossici

Le reazioni epatotossiche possono essere:

- immunologiche: caratterizzate da segni e sintomi allergici che si ripresentano alla riassunzione del farmaco;
- Non immunologiche: associate a predisposizioni metaboliche dovute a polimorfismi del citocromo P450.

La gestione terapeutica prevede:

- sospensione del farmaco;
- stretto monitoraggio della funzione epatica;
- somministrazione di antidoti (es. n-acetilcisteina in caso di intossicazione da paracetamolo; l-carnitina per l'overdose da valproato).

N.B.: anche l'abuso di alcol può indurre danno epatico, specie negli adolescenti. L'eccessivo uso di alcol può essere sospettato sul rapporto AST/ALT > 1, elevati livelli di GGT e un aumento dell' MCV dei globuli rossi. Il dosaggio delle aminotransferasi andrà ripetuto dopo 6-8 settimane di astinenza dall'alcol.

9. Malattia di Wilson

La malattia di Wilson è un disturbo autosomico recessivo del metabolismo del rame. Il gene responsabile codifica per l'ATP7B responsabile del trasporto transmembranario del rame e della sua escrezione biliare. La ridotta o assente funzionalità della proteina determina l'accumulo di rame a livello di fegato, cervello, cornea (vedi figura 4), cuore e pancreas.

La malattia può presentarsi a qualsiasi età ma in genere l'interessamento epatico si ha intorno ai 12 anni ed è raro prima dei 3 anni.

Le manifestazioni psichiatriche e le complicanze neurologiche (vedi tabella 5) si manifestano di solito intorno all'adolescenza.

I test diagnostici sono indicati in tabella 6.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE E PSICHIATRICHE
Cambiamento dell'umore
Depressione
Psicosi
Deterioramento delle capacità scolari
Anomalie della scrittura
Disartria, disfagia
Incoordinazione dei movimenti fini
Tremori a riposo o intenzionali
Movimenti involontari
Amimia
Disturbi del sonno (insonnia)
Disturbi di personalità
Convulsioni

Tabella 5. Complicanze neurologiche e psichiatriche

TEST DIAGNOSTICI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI WILSON
Dosaggio ceruloplasmina (<20mg/dl)
Cupruria delle 24 ore (>100 µg/24 ore nei pazienti sintomatici; > 40 µg/24 ore nei pazienti con sola ipertransaminasemia)
Cupruria delle 24 ore dopo carico di penicillamina (> 1600 µg/24 ore)
Esame dell'occhio con lampada a fessura per ricerca dell'anello di Kayser-Fleischer
Biopsia epatica con dosaggio rame a secco (> 250 µg/g di tessuto)
Analisi genetica mutazioni gene ATP7b
Imaging del sistema nervoso centrale

Tabella 6. Test diagnostici per la diagnosi di malattia di Wilson (modificata da de Martino, 2011)

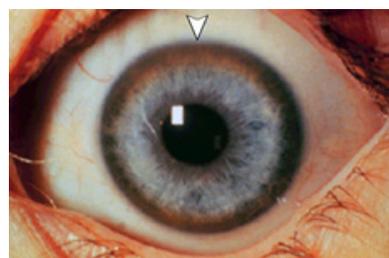


Figura 4. Anello di Kayser-Fleischer (Courtesy of Marshall M Kaplan, MD. 2025 UpToDate)

10. Epatite autoimmune

L'EIA è una malattia progressiva, su base infiammatoria, a eziologia sconosciuta, caratterizzata dal punto di vista sierologico da alti livelli di transaminasi, di IgG e presenza di autoanticorpi non organo specifici che sono: gli anticorpi antinucleo (ANA), gli anticorpi anti muscolo liscio (ASMA) e gli autoanticorpi anti-mitosomi epatici e renali (anti-LKM1).

In base al tipo di autoanticorpi si distinguono:

- **EIA tipo 1** con positività di ANA e/o ASMA;
- **EIA tipo 2** con positività di anti-LKM di tipo 1 e/o anti-LC di tipo 1; è la forma più grave ed è più prevalente nei preadolescenti e infanzia.

Gli anticorpi anti antigene epatico-solubile (SLA) possono essere presenti in pazienti senza altri tipi di autoanticorpi e definiscono una malattia più aggressiva. Per identificare e dosare tali autoanticorpi sono necessarie tecniche quali l'ELISA o l'immunofluorescenza.

Istologia: l'EIA è caratterizzata da un quadro di "epatite di interfaccia": infiltrato infiammatorio di plasmacellule ma anche eosinofili, che supera la lamina limitante ed invade la prima fila di epatociti che vanno incontro a morte. L'indagine istologica non sempre definisce la diagnosi, al contrario, spesso evidenzia soltanto un danno aspecifico.

ATTENZIONE: ipertransaminasemia + ipergammaglobulinemia pone il sospetto di EIA

Gestione del paziente con epatite autoimmune:

- Ricovero ospedaliero:
- Centralizzazione del paziente presso un centro di riferimento;
- Biopsia epatica: è il gold standard per la diagnosi e la stadiazione del danno epatico. Deve essere eseguita il prima possibile, subito dopo aver completato il work up ematochimico e strumentale, a conferma del sospetto diagnostico.
- Terapia immunosoppressiva standard: *prednisolone* (o prednisone) alla dose di 2 mg/kg/die (massimo 60 mg/die), che viene gradualmente ridotto durante un periodo da 4 a 8 settimane, aggiustato in base ai livelli di transaminasi, fino a una dose di mantenimento compresa tra 2,5 e 5 mg/die.

FOCUS SU MACRO-AST

È una condizione benigna caratterizzata da un aumento isolato delle AST, con livelli normali di CK. Si riscontra in circa un terzo dei pazienti pediatrici, sia sani che affetti da malattie epatiche o autoimmuni. Si tratta di complessi macromolecolari circolanti formati dall'associazione di AST con altre componenti sieriche, tipicamente immunoglobuline IgG o IgA, o lipidi. Queste macromolecole non vengono filtrate dal glomerulo renale e rimangono nel circolo sanguigno, determinando un aumento dell'AST.

Per fare diagnosi è necessario fare il PEG test: il polietilene glicole (PEG) precipita le macromolecole e l'attività residua dell'AST nel sovrantante sarà significativamente ridotta. La precipitazione è espressa come rapporto tra l'attività dell'AST nel sovrantante e nel precipitato (percentuale di attività, %PPA). Il test è positivo se PPA > 73%.

NB: un aumento isolato dell'AST suggerisce una macrotransaminasemia.

TAKE HOME MESSAGE

- L'ipertransaminasemia persistente può essere associata a diverse cause.
- L'ipertransaminasemia, talvolta, può risolversi spontaneamente.
- In presenza di un'ipertransaminasemia asintomatica e persistente è necessario escludere una miopatia mediante il dosaggio della creatinichinasi (CK).
- L'ipertransaminasemia è l'anomalia di laboratorio più frequentemente riscontrata nella diagnosi di celiachia (epatite celiaca).
- Il livello delle transaminasi, spesso, non è correlato alla gravità della patologia epatica sottostante.
- Le epatopatie causate da malattie genetico-metaboliche possono essere cl clinicamente silenti nelle fasi iniziali: l'anamnesi (compresa quella alimentare) e l'esame obiettivo sono cruciali per sospettarle.
- I bambini con steatosi epatica e normopeso o con ipertransaminasemia persistente nonostante la perdita di peso, devono essere sottoposti ad accertamenti di secondo livello per escludere patologie organiche e multisistemiche.
- In caso di grave ipertransaminasemia è necessario escludere un'epatite autoimmune ricercando ipergammaglobulinemia e la presenza di autoanticorpi specifici.

BIBLIOGRAFIA

- Mandato C et al. *Approccio diagnostico al bambino con ipertransaminasemia*. Associazione culturale pediatri. Quaderni ACP 2015. www.quaderniacp.it
- F. Ferrari. *Approccio razionale al bambino con ipertransaminasemia*. Dipartimento delle malattie di Genere, della Genitorialità, del bambino e dell'adolescente UOC PEDIATRIA - Ospedale Sant'Eugenio - ASLROMA2.
- England K, et al. *Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Jul;49(1):71-7.
- Costa JM, et al. *Incidental hypertransaminasemia in children-a stepwise approach in primary care*. *Eur J Pediatr*. 2023 Apr;182(4):1601-1609.
- R. Iorio. *Approccio al bambino con ipertransaminasemia*. Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli Federico II. <https://sigenp.org/1377/>
- Lee M, et al. *Isolated aspartate aminotransferase elevation: think macro-AST*. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb;56(2):311-3.
- Rupasinghe K, et al. *Updates in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* Nov 2023. 1:77(5):583-591.
- Bongiovanni A, et al. *Hypertransaminasemia in children is not always as simple as it seems*. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021 Jun;73(3):281-283.
- Pathak S, Kamat D. *Autoimmune Hepatitis in Children*. *Pediatr Ann*. 2018 Feb 1;47(2):e81-e86.
- Kerkar N, Rana A. *Wilson Disease in Children*. *Clin Liver Dis*. 2022 Aug;26(3):473-488.
- Najafi M, et al. *Prevalence of Celiac Disease in Children with Autoimmune Hepatitis and vice versa*. *Iran J Pediatr*. 2014 Dec;24(6):723-8.
- Mack CL, et al. *Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases*. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):671-722.
- Dyba M, et al. *Monocyte subpopulations in children with autoimmune liver disease*. *Pathol Res Pract*. 2024 Nov;263:155622.
- Russmann S, et al. *Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity*. *Curr Med Chem*. 2009;16(23):3041-53.
- de Martino M, et al. *Pediatria, Malattia di Wilson*, EdiSES Edizioni, 2011.
- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Association for the Study of the Liver (EASL); North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN); Latin-American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (LASPGHAN); Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN); Pan Arab Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (PASPGHAN); Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology & Nutrition (CAPGAN); Federation of International Societies of Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition (FISPGHAN), *Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024 May;78(5):1190-1196.

Editor - Linda Zollo

Designer e responsabile editoriale - Serena Salvadei

QUESTA NEWSLETTER NON INTENDE SOSTITUIRE UN PROTOCOLLO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO, MA SEMPLICEMENTE ESSERE FONTE DI AGGIORNAMENTO E RIFLESSIONE SULL'ARGOMENTO

Ipertransaminasemia © 2025 by **Serena Salvadei** and **Marco de Luca** is licensed under **CC BY-NC-SA 4.0**



Vai all'archivio
newsletter
SIMYoung



www.meyer.it/simulazione