

**I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI**

**EPATITE AUTOIMMUNE E CITOPENIA**

Angela Troisi\*, Sara Bertelli\*, Giuseppe Maggiore, Roberta Burnelli

*Clinica Pediatrica, AOU Arcispedale "Sant'Anna", Ferrara*  
*\*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara*

*Indirizzo per corrispondenza:* trsngrl@unife.it

La storia del nostro paziente ha inizio, senza significativi antecedenti, a poco più di 14 anni, nell'ottobre 2015, quando il ragazzo viene inviato in Clinica dal curante per subittero e urine ipercromiche, preceduti da alcuni giorni di astenia, nausea, inappetenza ed epigastralgia. All'esame obiettivo il ragazzo è itterico, ma in buone condizioni generali, con un addome lievemente dolente in ipocondrio dx e una moderata epatomegalia. All'ecografia addominale l'ecostruttura del parenchima epatico è conservata, la colecisti lievemente ingrandita a pareti ispessite con una sottile falda fluida pericolecistica, e tracce di fango biliare. È segnalata a livello splenico una millimetrica formazione cistica settata.

Gli esami ematochimici mostrano un'iperbilirubinemica (bilirubina tot 6,09 mg/dl, diretta 3,26 mg/dl), un marcato aumento degli indici di epatocitolisi e un modesto aumento di quelli di colangiolisi (ALT 2220 U/l, AST 1011 U/l, GGT 146 U/l) e un lieve allungamento dell'INR (1,33); non è presente ipergammaglobulinemia.

All'es. emocromocitometrico è presente una linfocitopenia (820 cell/mm<sup>3</sup>).

Il ragazzo ha quindi una epatite acuta che rimane criptogenica dopo l'esclusione di cause infettive (sierologie per virus epatotropi maggiori e minori), di una celiachia, della malattia di Wilson, e di cause tossiche (il ragazzo ha sempre negato l'assunzione di farmaci o sostanze epatotossiche). L'assenza di ipergammaglobulinemia e la negatività di tutti gli autoanticorpi di rilevanza diagnostica nelle epatiti autoimmuni (ANA, SMA, p-ANCA, SLA, LKM1, LC1) suggeriscono l'esecuzione della biopsia epatica che evidenzia un quadro istologico compatibile con una epatite autoimmune.

Posta quindi la diagnosi di **epatite autoimmune sieronegativa**, nel novembre 2015, è stata intrapresa terapia con prednisone, con remissione di malattia nell'arco di poche settimane e mantenimento della stessa con il progressivo *decalage* della terapia steroidea. Nell'ottobre 2016 è stata avviata terapia con azatioprina, sospesa dopo

settimane per la presenza di una piastrinopenia persistente. È proseguita la sola terapia corticosteroidica a dosaggio minimo compatibile con la remissione di malattia.

Nel febbraio 2017, per il progressivo peggioramento della piastrinopenia, sono stati eseguiti un aspirato midollare e una biopsia osteomidollare che hanno documentato una ipoplasia delle serie granulocitaria e megacariocitaria con espansione della serie eritroide. L'analisi del cariotipo era normale e la ricerca di anomalie cromosomiche su sangue midollare, negativa. Nei mesi successivi, per il sopraggiungere di anemia e neutropenia, sono state eseguite indagini di approfondimento per escludere una serie di cause acquisite (ricerca di cloni PNH per l'emoglobinuria parossistica notturna, il test di sensibilità cromosomica e l'analisi del ciclo cellulare per l'anemia di Fanconi, e analisi della mutazione del gene TERC) tutte con esito negativo.

A maggio 2017, per il progressivo peggioramento della pancitopenia, un nuovo aspirato midollare e una ulteriore biopsia osteomidollare che hanno consentito la diagnosi di citopenia refrattaria pediatrica, pattern che rientra nella più recente classificazione delle sindromi mielodisplastiche dell'età pediatrica: blasti nel sangue periferico < 2% e blasti midollari < 5% (secondo OMS 2008/16), e che nel contesto di un'epatite autoimmune è un quadro già segnalato in letteratura<sup>1</sup>.

In considerazione del progressivo peggioramento clinico, con necessità di un supporto emotrasfusionale serrato con emazie concentrate e concentrati piastrinici, si è avviato un tentativo terapeutico immunosoppressivo con micofenolato mofetile e ciclosporina, avviando nel contempo, non essendo disponibile un familiare compatibile, la ricerca di donatore di midollo osseo. Per la scarsa aderenza alla terapia e la mancanza di efficacia, la terapia immunosoppressiva è stata definitivamente sospesa a ottobre 2017. Il ragazzo è attualmente ricoverato per eseguire trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore non familiare compatibile.

L'epatite autoimmune sieronegativa (EIAS) è un'entità relativamente nuova nell'universo dei disordini autoimmuni del fegato nel bambino<sup>2</sup>.

I criteri per la diagnosi in età pediatrica, in presenza di una epatite acuta o cronica con o senza ittero, sono i seguenti:

1. esclusione di una infezione da virus estesa a tutte le possibili eziologie (HAV, HBV, HCV, HEV, EBV, CMV, HHV6, HSV, adenovirus, enterovirus, parvovirus B19);
2. assenza di sieroreattività ANA, SMA, LKM, LC-1;
3. esclusione di: danno correlato a farmaci (anamnesi, analisi tossicologiche specifiche); malattia di Wilson (in particolare nelle presentazioni croniche o acute su croniche); deficit di alfa-1-antitripsina; malattie metaboliche e di altre cause note di danno epatico;
4. istologia epatica compatibile con uno dei pattern noti di epatite autoimmune;
5. apprezzabile risposta al trattamento immunosoppressivo<sup>3</sup>.

Applicando questi criteri, le EIAS rappresentano circa il 20% del totale delle epatiti autoimmuni<sup>2</sup>. In un recente studio che comprendeva 38 bambini, seguiti tra il 1998 e il 2010, affetti da epatite autoimmune sieronegativa, si sottolineava come un esordio associato a linfocitopenia (come nel nostro caso) e valori di gammaglobuline di classe G normali o ridotti più spesso presentava in seguito complicanze ematologiche<sup>3</sup>.

In letteratura l'associazione tra epatite acuta e anemia aplastica è descritta sin dal 1955, e spesso si tratta di un epatite sieronegativa cui segue, 2-3 mesi dopo, una soppressione midollare; colpisce comunemente adolescenti maschi e può esser letale se non trattata. Molti casi diven-

tano trasfusione dipendente e/o necessitano di trapianto midollare, ma la malattia può anche autolimitarsi. Sono stati descritti anche casi simili a quello descritto, ancora più rari, di associazione tra epatite autoimmune sieronegativa e sindromi mielodisplastiche, come appunto la citopenia refrattaria pediatrica (secondo la più recente classificazione dell'OMS)<sup>1,4,5</sup>.

Il caso descritto è certamente raro e la prognosi tuttora incerta almeno relativamente alla sua malattia ematologica, ma l'evoluzione favorevole anche sul piano ematologico dei pazienti con associata aplasia midollare<sup>3</sup> suggeriscono un moderato ottimismo.

#### Bibliografia

- [1] Rasmussen LK, Stenbog EV, Kerndrup GB, Hasle H. Autoimmune hepatitis and seronegative hepatitis associated with myelodysplastic syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:274-7.
- [2] Sciveres M, Maggiore G. Le epatiti autoimmuni sieronegative in età pediatrica. *Giorn Gastr Epatol Nutr Ped* 2015;7:148-52.
- [3] Maggiore G, Socie G, Sciveres M, et al. Seronegative autoimmune hepatitis in children: spectrum of disorders. *Dig Liv Dis* 2016;48(7):785-91.
- [4] Rauff B, Idrees M, Riaz Shah SA, et al. Hepatitis associated aplastic anemia: a review. *Virology* 2011;8:87.
- [5] Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:84-9.