

# Le epatiti autoimmuni sieronegative in età pediatrica

## *Seronegative autoimmune hepatitis in childhood*



Marco Sciveres<sup>1</sup> (foto)  
Giuseppe Maggione<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Epatologia Pediatrica e Trapianto di Fegato, ISMETT, University of Pittsburgh Medical Center Italy, Palermo; <sup>2</sup> Divisione di Pediatria, Dipartimento di Medicina della Procreazione dell'Università di Pisa, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa

### Key words

Autoimmune hepatitis • Seronegative autoimmune hepatitis • Severe aplastic anemia • Children

### Abstract

**Diagnosis of autoimmune hepatitis lies in few biochemical and histological features. None of them is essential and absence of conventional autoantibodies (ANA, SMA, LKM) determines the so called seronegative autoimmune hepatitis. This entity is accepted and well defined in adult patients while descriptions in childhood are rare. Here we propose a first analysis of existing data, matched with our personal experience, and we attempt to draw an initial description of this group of disorders.**

### Indirizzo per la corrispondenza

Marco Sciveres  
via Tricomi 1, 90127 Palermo  
E-mail: msciveres@ismett.edu

## INTRODUZIONE

L'epatite autoimmune sieronegativa (EAIS) è la grande nebulosa nell'universo dei disordini autoimmuni del fegato del bambino. Chiunque si occupi nel quotidiano di queste malattie ne conosce l'esistenza e si è certamente confrontato diverse volte con le difficoltà di una diagnosi per molti versi "in negativo". Allo stesso modo ne ha certamente sperimentato la notevole diversità del quadro clinico e le diverse e peculiari associazioni patologiche.

Da molti anni studiamo l'EAIS, ma cominciamo solo adesso a fare ordine all'interno dello spettro clinico ed a riconoscere alcuni sottogruppi omogenei di pazienti. I contenuti di questo lavoro sono basati in larga parte su dati non pubblicati, frutto della personale esperienza degli autori.

## L'EPATITE AUTOIMMUNE IN ETÀ PEDIATRICA

L'EAI è una malattia cronica del fegato caratterizzata da poussées di citolisi determinate da una impropria attivazione del sistema immunitario adattativo contro uno o più antigeni epatocitari<sup>1</sup>. Il quadro istologico è caratterizzato da una intensa flogosi portale composta prevalentemente da un infiltrato di cellule mononucleate e di plasmociti con tendenza al superamento della lamina limitante (*piecemeal necrosis*). Nei casi severi si osserva necrosi lobulare, confluyente e prevalentemente centrolobulare. La fibrosi è frequente all'esordio, di grado variabile sino alla cirrosi. Dal punto di vista biochimico i due *markers* principali sono l'ipergammaglobulinemia di classe G, presente nella grande maggioranza dei casi, e la presenza di autoanticorpi il cui profilo consente la distinzione in EAI tipo 1 e tipo 2. Nella prima sono tipicamente presenti anticorpi non organo-speci-

fici ovvero anti-nucleo (ANA) e anti-muscolo liscio (SMA) con specificità anti-actina <sup>2</sup>. Pur non essendo specifici, la loro presenza, soprattutto degli SMA, in un contesto di epatite non virale con ipergammaglobulinemia è fortemente suggestiva di EAI tipo 1. Nella EAI tipo 2 sono presenti anticorpi anti-microsomi di fegato e di rene tipo 1 (LKM1) <sup>3</sup> e/o anticorpi organo specifici come gli anti-citosol epatico tipo 1 (LC1), i quali presentano un valore predittivo positivo molto più elevato degli ANA e SMA. I due sottotipi di EAI differiscono per numerosi elementi clinici: la tipo 1 può interessare anche la componente biliare in uno spettro clinico continuo verso la colangite autoimmune (eventualmente sclerosante) mentre la tipo 2 è una malattia esclusiva dell'epatocita. In quest'ultima inoltre l'ipergammaglobulinemia è meno marcata, la citolisi è spesso spontaneamente fluttuante, i pazienti sono di età inferiore e la fibrosi epatica severa all'esordio di malattia è meno frequente.

La patogenesi della malattia non è stata chiarita, in particolare il ruolo degli anticorpi è assai dibattuto. Solo nella EAI tipo 2 essi sono organo specifici come gli LC1 o, come nel caso degli LKM1, diretti contro un antigene, il citocromo CYP2D6, che in condizioni di stress viene espresso a livello della membrana epatocitaria. Inoltre linfociti T-Reg specifici per il CYP6D2 si sono dimostrati capaci di controllare i cloni autoreattivi presenti nel sangue di pazienti affetti da

EAI tipo 2 <sup>4</sup>. Nella EAI tipo 1, al contrario, gli autoanticorpi sono verosimilmente solo degli epifenomeni di valore diagnostico, la cui assenza non pregiudica di principio l'esistenza di un disordine epatico autoimmune in corso.

## L'EPATITE AUTOIMMUNE SIERONEGATIVA NELL'ADULTO

La diagnosi di EAI nell'adulto è basata sulle medesime caratteristiche istologiche e biochimiche del bambino ma si può avvalere di un sistema di scoring formulato nel 1993 e rivisitato nel 1999 <sup>5</sup>. Il medesimo sistema di scoring, benché utile nella standardizzazione delle popolazioni per scopi scientifici, non ha trovato in età pediatrica ampia diffusione nella pratica clinica.

L'EAIS come epatite cronica attiva che risponde al trattamento steroideo ma non mostra markers sierologici è nota nell'adulto dagli anni '90. La prevalenza di tale condizione nelle differenti casistiche varia tra il 10 ed il 30 % del totale delle epatiti autoimmuni <sup>6, 7</sup>. La definizione comunemente adoperata nei lavori scientifici è quella di un'epatite cronica criptogenica con un punteggio di EAI certa o probabile allo score post-trattamento, nonostante l'assenza di autoanticorpi. Le caratteristiche cliniche sembrano simili, salvo una maggiore quota, fino al 30-40%, di pazienti con esordio acuto che non presentano ipergammaglobulinemia. Nella pratica, un tentativo di tre mesi

di terapia steroidea è sempre raccomandato, nei casi più sospetti nessun ulteriore accertamento è indicato, mentre nei casi dubbi si caldeggia la ricerca di anticorpi non convenzionali come gli ANCA atipici, gli ASGPR o gli LKM3. In generale il meccanismo patogenetico viene ritenuto identico alla forma "classica" e l'assenza di autoanticorpi è correlata a variazioni individuali della risposta immune umorale piuttosto che nel meccanismo patogenetico di base.

## LE EPATITI SIERONEGATIVE NEL BAMBINO

Ad oggi solo due descrizioni sono disponibili in letteratura, un case report e una casistica di EAI associata a malattia celiaca all'interno della quale esiste un nutrito sottogruppo di EAIS <sup>8</sup>, insufficienti per delineare una descrizione condivisa. I criteri per la diagnosi di EAIS in età pediatrica, in presenza di una epatite acuta o cronica con o senza ittero riteniamo quindi che possano essere i seguenti: 1) esclusione di una infezione da virus 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); della malattia di Wilson (in particolare nelle presentazioni croniche o acute su croniche); del deficit di alfa-1-antitripsina; di 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.

Applicando questi criteri l'incidenza dell'EIAS si attesta intorno al 20% del totale delle EAI nella nostra casistica. In base alle caratteristiche bioumorali e al quadro clinico riteniamo inoltre che 3 sottogruppi di pazienti, con peculiari ed omogenee caratteristiche cliniche possano essere individuati (Tab. I).

#### **EIAS con ipergammaglobulinemia, priva di anomalie ematologiche**

Questo gruppo di pazienti, il 40% circa del totale delle EIAS, possiede caratteristiche cliniche molto simili a quelle della EIA con autoanticorpi tranne per il fatto che l'esordio acuto con ittero è largamente prevalente. La metà circa dei pazienti possiede familiarità per disordini autoimmuni. Al momento della diagnosi il tempo di protrombina (PT) è al di sotto del 70% nella metà dei casi ed è presente fibrosi severa (F3-4, METAVIR score) nel 50% circa dei bambini. Anche la risposta

al trattamento e la storia naturale sono molto simili a quelle della EAI. Tutti i pazienti hanno risposto prontamente alla terapia, ma il 60% circa ha presentato delle recidive in corso di riduzione del trattamento immunosoppressivo e solo un quarto circa dei pazienti nei quali è stata tentata la sospensione della somministrazione di steroidi è riuscito a mantenere una remissione stabile di malattia.

#### **EIAS senza ipergammaglobulinemia, priva di anomalie ematologiche**

In questo gruppo di pazienti l'assenza di ipergammaglobulinemia rende ancora più difficile la diagnosi. La familiarità per patologie autoimmuni e gli aspetti istologici, compreso il grado di fibrosi, non differiscono dal gruppo precedente. Gli aspetti peculiari sono una maggiore tendenza all'insufficienza epatica all'esordio, il 60% circa con casi anche severi (PT < 20%) e, soprattutto, una diversa storia naturale. Se infatti, la risposta precoce al trattamento è paragonabile e la tendenza alle recidive preco-

ci è ugualmente presente (40% circa), l'aspetto più caratteristico risiede nel fatto che in tutti i pazienti il tentativo di sospensione della terapia, dopo una durata media di 5 anni, è stato coronato da successo senza ulteriori recidive.

#### **EIAS con anomalie ematologiche**

Nel 40% circa dei casi di EIAS si possono osservare disordini ematologici che generalmente complicano di molto la gestione di questi pazienti. Le anomalie possono essere classificate grossolanamente in due tipi: citopenia periferica o anemia aplastica severa.

Nel primo caso è presente quasi invariabilmente trombocitopenia che nei due terzi dei casi si associa a neutropenia e nei 3/4 dei casi esordisce contemporaneamente all'epatite. La caratteristica fondamentale è la normale cellularità del midollo ematopoietico che fa postulare un meccanismo immunomediato di distruzione periferica. Il livello di immunoglobuline è usualmente normale e la familiarità per disordini autoimmuni interessa il 50% circa delle famiglie. Sono quasi costantemente presenti, se ricercati, gli anticorpi anti-piastrine e, in minor proporzione, gli anticorpi anti-neutrofili. Le caratteristiche istologiche della epatite non mostrano peculiarità, nel 30% dei casi è presente fibrosi severa all'esordio. La risposta al trattamento è eccellente, non si sono osservate recidive in corso di trattamento né al tentativo di sospensione della terapia immunosoppressiva. La citopenia, tuttavia, è

#### **TABELLA I.**

Principali peculiarità dei differenti sottogruppi di EIAS.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3
PT < 70%	50%	60%	63%*
Fibrosi severa	50%	10%	12%**
Recidive in trattamento	58%	30%	0
Sospensione terapia	25%	100%	100%

Gruppo 1: EIAS con ipergammaglobulinemia.

Gruppo 2: EIAS senza ipergammaglobulinemia.

Gruppo 3: EIAS con anomalie ematologiche. \* 90% EIAS con AAS. \*\* 0% EIAS con AAS.

stata talvolta protagonista di numerose recidive ed ha richiesto il ripristino del trattamento immunosoppressivo.

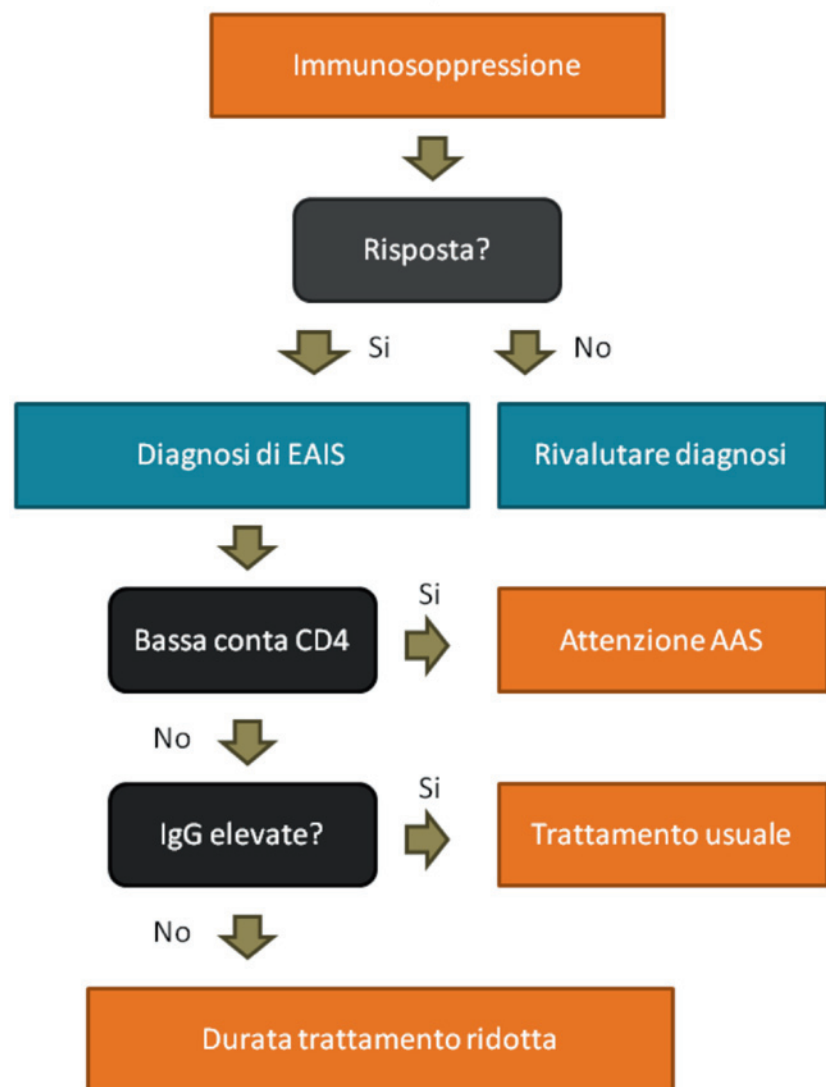
Il gruppo che mostra le maggiori peculiarità è senza dubbio quello che mostra l'associazione con un'anemia aplastica severa (AAS). Essa è definita dal riscontro di pancitopenia e un midollo ematopoietico ipocellulare configurando quindi uno scenario di danno alle cellule staminali totipotenti. Nel complesso si tratta di oltre il 25% di tutte le EAIS.

L'associazione tra epatite fulminante e AAS è ben nota in letteratura, soprattutto nel paziente adulto, in relazione alla necessità di trapianto di fegato ed alle problematiche connesse con la gestione della malattia ematologica<sup>9,10</sup>. Questo gruppo di bambini con EAIS costituisce probabilmente l'estensione della descrizione verso l'età pediatrica e i casi meno severi di epatite. Nella nostra casistica la familiarità per malattie autoimmuni è infrequente (30%), la presentazione è quasi invariabilmente acuta con segni di insufficienza epatica (90%), sovente severa, la AAS è presente all'esordio nel 70% dei casi ed esordisce entro tre mesi dai primi segni di epatite nei rimanenti. All'esplorazione istologica si evidenzia solo fibrosi lieve (F1-2) nel 60% dei casi, segno di una minore tendenza all'evoluzione silente di malattia. La risposta al trattamento è stata nel complesso buona ma il 10% dei bambini ha richiesto un trapianto di fegato. In nessun caso si sono osservate recidive né durante il trattamento né dopo il ten-

tativo di sospensione. Il trattamento della AAS è stato medico nel 60% dei casi con la combinazione di ciclosporina e timoglobuline e nel restante 40% ha richiesto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche, in linea con quanto descritto in letteratura.

Nei pazienti con EAIS ed anomalie ematologiche merita un breve approfondimento il riscontro

di linfocitopenia ( $<1000/\text{mm}^3$ ). Indipendentemente dal meccanismo di danno ematologico (midollare o periferico) essa è stata documentata nell'80% dei pazienti e si caratterizza per un ridotto rapporto CD4/CD8. In tutti i casi sia il numero assoluto di linfociti che la conta dei CD4 tende a normalizzarsi in corso di trattamento immunosoppressivo. È stato descritto



**FIGURA 1.**  
Flow Chart diagnostico-terapeutica.

come il decremento della conta di linfociti CD4 sia uno dei segni più precoci dell'esordio dell'epatite fulminante.

## CONCLUSIONI

L'EAI in età pediatrica rappresenta il 20% circa dei casi di EAI: l'assenza di dati in letteratura riflette l'assenza di criteri diagnostici condivisi e la severità dell'esordio che tende a selezionare i casi più gravi, descritti sovente nell'ambito di casistiche trapiantologiche. Probabilmente non si tratta di una entità unica. Accanto alla forma con ipergammaglobulinemia, di fatto una variante sierologica della EAI classica, esistono forme con comportamento sostanzialmente diverso (Tab. I).

In particolare la EIAS associata ad anomalie ematologiche si caratterizza per una scarsa tendenza alla recidiva ed ai residui fibrotici. In ogni caso un robusto trattamento immunosoppressivo va rapidamente prescritto, anche nei casi severi con AAS, poiché nella gran-

de maggioranza dei pazienti la patologia è trattabile senza ricorrere al trapianto. La durata del trattamento, soprattutto se non è presente ipergammaglobulinemia, può essere oggetto di discussione, lo schema classico di trattamento pluriennale non è probabilmente necessario. In Figura 1 è schematizzato un primo tentativo di flow chart diagnostico-terapeutico.

## Bibliografia

- Gregorio GV, Portmann B, Reid F, et al. *Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience*. *Hepatology* 1997;25:541-7.
- Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al. *Autoimmune hepatitis associated with antiactin antibodies in children and adolescents*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:376-81.
- Maggiore G, Bernard O, Homberg JC, et al. *Liver disease associated with antiliver-kidney microsome antibody in children*. *J Pediatr* 1986;108:399-404.
- Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, et al. *Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type-2 autoimmune hepatitis*. *Hepatology* 2011;53:536-47.
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- Wang QX, Jiang WJ, Miao Q, et al. *Clinical and histological features of autoantibody-negative autoimmune hepatitis in Chinese patients: a single center experience*. *J Dig Dis* 2013;14:175-80.
- Heringlake S, Schütte A, Flemming P, et al. *Presumed cryptogenic liver disease in Germany: High prevalence of autoantibody-negative autoimmune hepatitis, low prevalence of NASH, no evidence for occult viral etiology*. *Gastroenterol* 2009;47:417-23.
- Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al.; SIGENP Study Group for Autoimmune Liver Disorders in Celiac Disease. *Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:803-6.
- Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. *Hepatitis-associated aplastic anemia*. *N Engl J Med* 1997;336:1059-64.
- Gonzalez-Casas R, Garcia-Buey L, Jones EA, et al. *Systematic review: hepatitis-associated aplastic anemia - a syndrome associated with abnormal immunological function*. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:436-43.

## KEY POINTS

- L'epatite autoimmune sieronegativa è un disordine immunomediato del fegato di frequente riscontro.
- L'esordio è spesso acuto e con segni di insufficienza d'organo.
- Si possono distinguere sottotipi clinicamente omogenei.
- La variante con ipergammaglobulinemia è indistinguibile per comportamento dalla forma classica di epatite autoimmune.
- Nelle altre situazioni la tendenza alla recidiva è ridotta ed il trattamento può essere di più breve durata.