



ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

“Ho un paziente con epatosplenomegalia”

Corso di Formazione OMCeO Udine

Dr.ssa Annalisa Sechi, MD, PhD

S.O.C. Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare

“quando senti rumore di zoccoli in centro pensi ad un cavallo e non ad una zebra”



È un cavallo o una zebra?



Paziente con epatomegalia

- L'epatomegalia è isolata o c'è anche splenomegalia?
- La splenomegalia è secondaria all'epatopatia (ipertensione portale) o è primaria?

Epatomegalia senza splenomegalia

- In primis pensare a disordini più comuni (acquisiti):
 - Eccessivo consumo alcolico
 - Epatiti virali (sierologia per HBV, HCV)
 - Patologie autoimmuni (dosare ANA, AMA, aSLA, ASMA, LKM, pANCA, LC1)

Patologie ereditarie che possono dare epatomegalia con steatosi epatica

- Glicogenosi tipo I, III, IV, VI and IX (*ipoglicemia*)
- Intolleranza ereditaria al fruttosio (*vomito e diarrea dopo ingestione*)
- Disordini dell'ossidazione degli acidi grassi (*miopatia*)
- Ipobetalipoproteinemia (*LDL e trigliceridi molto bassi*)

Segni caratteristici



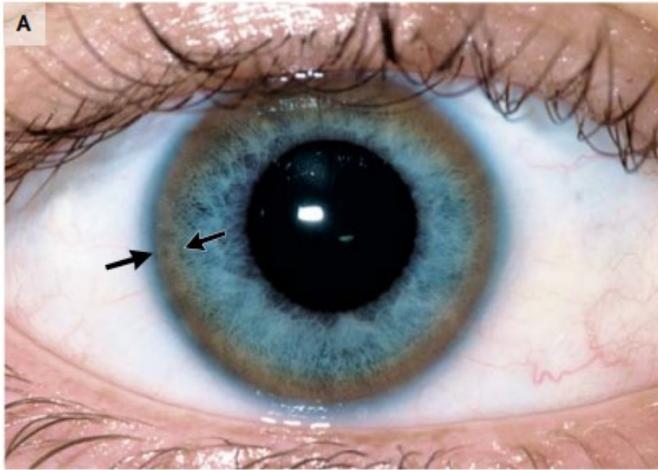
La presenza di **adenomi epatici** in un soggetto con epatomegalia steatosica che non assume estroprogestici deve far pensare ad una **glicogenosi epatica**

[Smith AE et al. 2012]

Epatomegalia con ipersplenismo secondario

- Glicogenosi epatiche associate a cirrosi e fibrosi (GSD III-IV)
- Malattia di Wilson
- Intolleranza ereditaria al fruttosio

Segni caratteristici



Anello di Kayser-Fleischer nella
malattia di Wilson

[Schrag A et al. NEJMicm 2012]

Epatomegalia con splenomegalia primaria

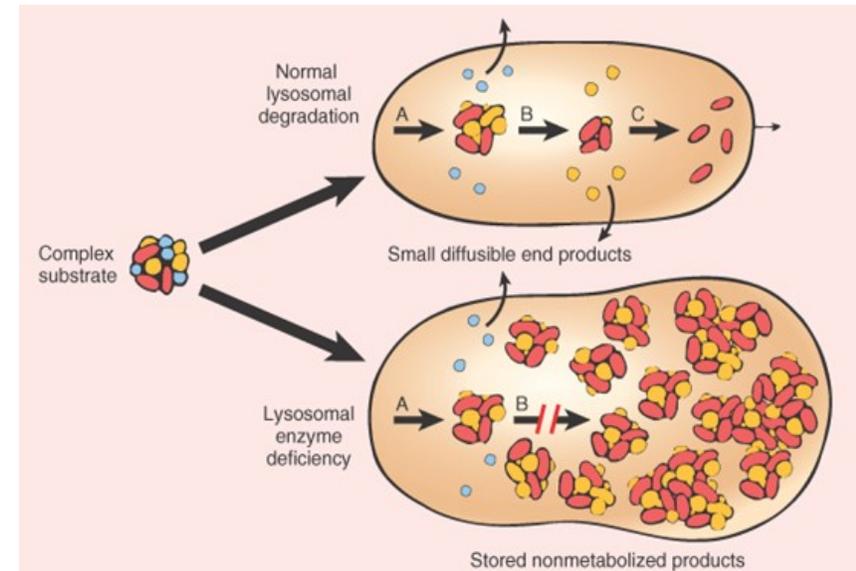
- In primis escludere patologie non ereditarie:
 - Infezioni (mononucleosi, toxoplasmosi, sifilide)
 - Neoplasie del sangue (leucemie, linfomi)

Epatomegalia con splenomegalia primaria

- Malattie d'accumulo lisosomiale:
 - Malattia di Gaucher
 - Malattia di Niemann Pick B
 - Deficit di lipasi acida lisosomiale
 - Mucopolisaccaridosi

Le malattie lisosomiali

Sono malattie da accumulo trasmesse geneticamente causate dal deficit di un enzima del metabolismo lisosomiale.



Sono tutte rare, ma nell'insieme hanno una prevalenza di 1:5000 persone (probabilmente sottostimata).

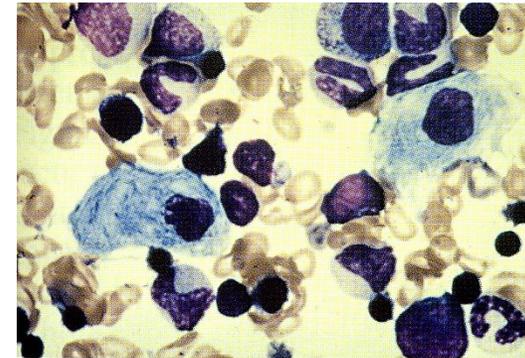
È importante conoscerle perché per alcune esiste una terapia specifica: la terapia enzimatica sostitutiva, che è più efficace quando iniziata precocemente.

La malattia di Gaucher

È dovuta al deficit dell'enzima **β -glucosidasi acida** lisosomiale, con conseguente **accumulo di glucosilceramidi** nei macrofagi di vari organi e tessuti: fegato, milza, midollo osseo, osso, polmoni.

È trasmessa con modalità autosomica recessiva. Il gene responsabile (GBA) è localizzato nel cromosoma 1.

Prevalenza 1:20000.



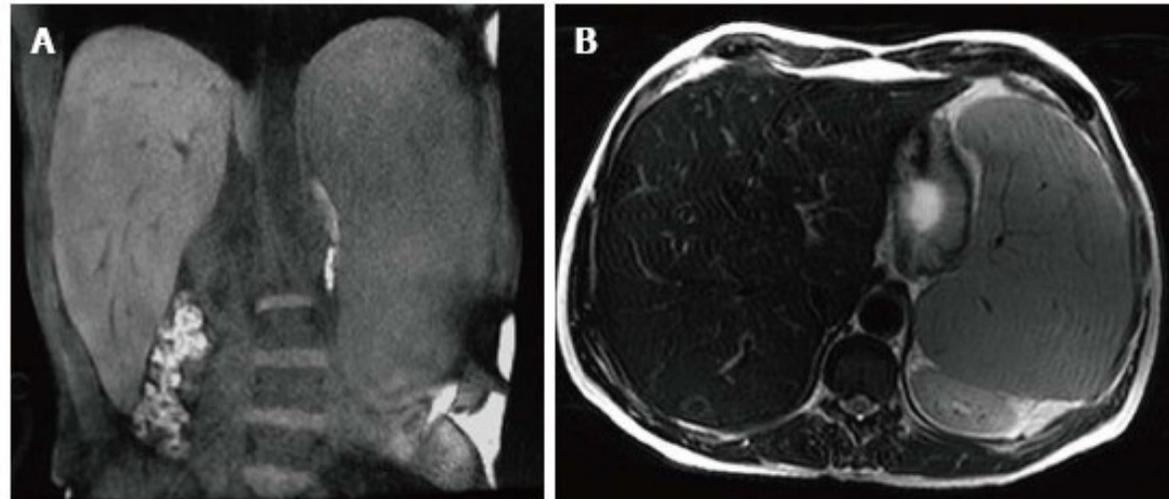
Classicamente è stata divisa in 3 forme, a seconda del coinvolgimento neurologico: 1 cronica non neuronopatica, 2 acuta neuronopatica, 3 cronica neuronopatica. In realtà si può parlare di un continuum fenotipico.

Epatopatia nel Gaucher

La glucosilceramide si accumula nelle cellule di Kupffer del fegato, con conseguente epatomegalia (circa 2 v.n.) che caratteristicamente si accompagna a marcata splenomegalia (5-15 v.n.).

Le cellule di Gaucher si possono agglomerare in noduli visibili sia all'ecografia (ipoecogeni, ipercogeni o misti) che alla RMN (iso o ipointense in T1 o iperintense in T2).

La RMN è l'esame di scelta per il follow up epatico di questi pazienti



Epatopatia nel Gaucher

A livello ematochimico possiamo trovare: ↓Hb e PLT, ↑AST, ALT, gGT, ferritina.

L'epatopatia raramente evolve in fibrosi e cirrosi.

Il rischio di HCC è aumentato rispetto alla popolazione normale. Possibili cause: aumentato deposito di ferro nel fegato, stato infiammatorio cronico.

Nei pazienti splenectomizzati l'evoluzione epatica può essere peggiore con aumentata incidenza di fibrosi epatica

Manifestazioni ossee del Gaucher

RX



Deformità di Erlenmeyer



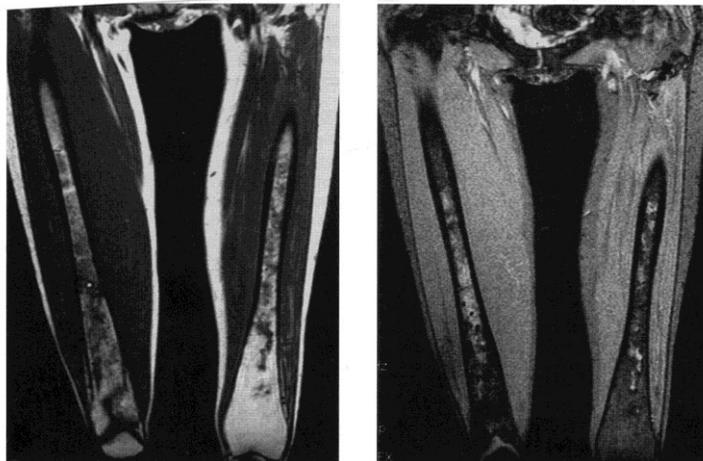
Osteopenia



Osteolisi



Osteonecrosi



Infiltrazione midollare alla RMN

Diagnosi

Sospetto clinico: paziente con epato-splenomegalia non spiegata ± anemia, piastrinopenia, dolori ossei, deformità scheletriche, ritardo di crescita.

Esami diagnostici:

attività enzimatica della β -glucosidasi su leucociti, fibroblasti, amniociti.

analisi delle mutazioni del gene **GBA**, utile per conferma diagnostica, correlazione genotipo/fenotipo, consulenza genetica.

La terapia del Gaucher

Terapia enzimatica sostitutiva: è disponibile dal 1991.
Si somministra per via endovenosa ogni 2 settimane.

- ✓ Riduce fino a normalizzare l'epatosplenomegalia
- ✓ Riduce dell'accumulo nel midollo osseo con miglioramento/normalizzazione di Hb e PLT.
- ✓ Migliora o previene la progressione della malattia ossea , migliora la mineralizzazione ossea.
- ✓ Normalizza lo sviluppo puberale/crescita



Pre TES

Post TES

Terapia di riduzione del substrato: disponibile negli ultimi anni. Si assume per OS.

La malattia di Niemann Pick tipo B

È dovuta al deficit dell'enzima **sfingomielinasi acida lisosomiale**, con conseguente **accumulo di sfingomielina** nei lisosomi di milza, fegato, polmoni.

Autosomica recessiva.

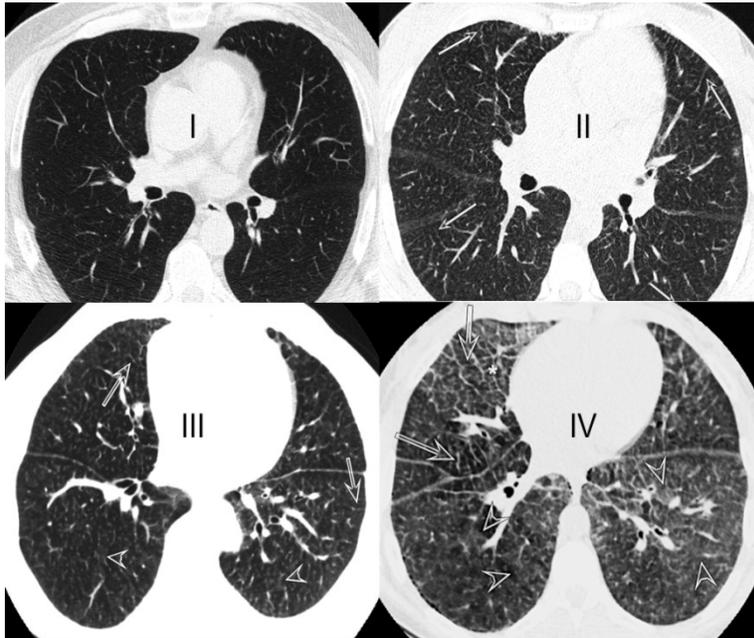
Incidenza: 1:200000 nuovi nati.

Niemann Pick A: deficit totale di sfingomielinasi, epatosplenomegalia, ritardo psicomotorio, severa neurodegenerazione, macula rosso ciliegia, morte entro i 2-3 anni.

Niemann Pick B: deficit parziale di sfingomielinasi, epatosplenomegalia, interstiziopatia polmonare, dislipidemia, lieve o assente coinvolgimento neurologico.

Niemann Pick B

La diagnosi si sospetta solitamente in età infantile per evidente epatosplenomegalia, ma possono esserci forme mild che possono passare inosservate fino all'età adulta.



Tipico è il coinvolgimento polmonare con interstiziopatia.

Epatopatia nel Niemann Pick tipo B

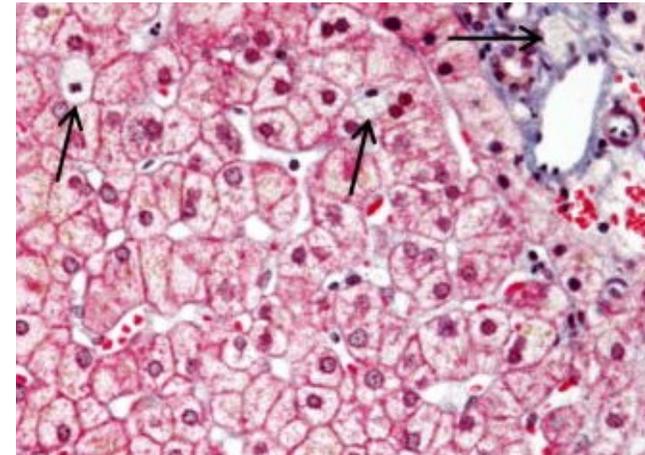
È dovuta all'accumulo di sfingomieline, colesterolo e altri lipidi nelle cellule di Kupffer.

Si accompagna a splenomegalia.

Il fegato solitamente si presenta aumentato di 1.5-2.0 volte la norma.

La milza intorno a 10 v.n.

Raramente evolve in cirrosi.



Esami ematochimici: ↓Hb e PLT, ↑ AST, ALT,
↑ trigliceridi, colesterolo tot, LDL, ↓ HDL.

Diagnosi

Sospetto diagnostico: epatosplenomegalia inspiegata ± interstiziopatia polmonare, dislipidemia.

Esami diagnostici: dosaggio enzimatico della sfingomielinasi acida lisosomiale su leucociti, fibroblasti o amniociti.

Analisi molecolare del gene della sfingomielinasi per conferma diagnostica e consulenza genetica.

Terapia del Niemann Pick B

La terapia attuale consiste nel ridurre l'apporto di grassi con la dieta, supplementi di omega3 + terapia sintomatica delle complicanze (pneumopatia, valvulopatia cardiaca).

A breve avrà termine la sperimentazione di fase III con l'enzima sostitutivo ricombinante (olipudase alfa).

Mucopolisaccaridosi

Malattie da deficit degli enzimi deputati alla degradazione dei mucopolisaccaridi.

Diverse forme, ognuna con ampio spettro di severità clinica.

Si presentano con epatosplenomegalia da accumulo di glicosaminoglicani.

Gli organi colpiti sono molteplici, caratteristiche sono le deformazioni scheletriche che portano ad una facies tipica.



LAL-D

Il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) è una rara malattia metabolica che causa un marcato accumulo di esteri del colesterolo e di trigliceridi nei lisosomi di diversi organi e tessuti.

È importante conoscerla e saperla riconoscere perchè:

- ha un'elevato tasso di morbilità e mortalità prematura
- è progressiva nel tempo
- è potenzialmente trattabile

2 forme principali:

- forma neonatale → morte nei primi mesi di vita
- forma late-onset → più tardiva e lenta, evoluzione verso insufficienza epatica

Forme cliniche



Forme neonatali (malattia di Wolman)

- Epatosplenomegalia
- Vomito, diarrea, distensione addominale
- Malassorbimento intestinale
- Scarsa crescita
- Calcificazioni surrenaliche

- Rapida progressione, morte per insufficienza epatica nel primo anno di vita

Forme late-onset (cholesterol ester storage disease CESD)

Dall'infanzia all'età adulta

- Epatopatia da accumulo di lipidi → fibrosi e cirrosi → insufficienza epatica
- Dislipidemia → aterosclerosi accelerata

- Evoluzione in tempi variabili

Epatopatia

Colpisce l'86% dei pazienti con LAL-D

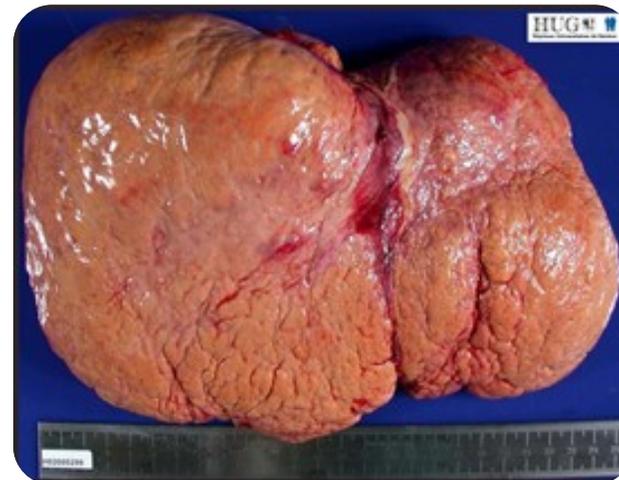
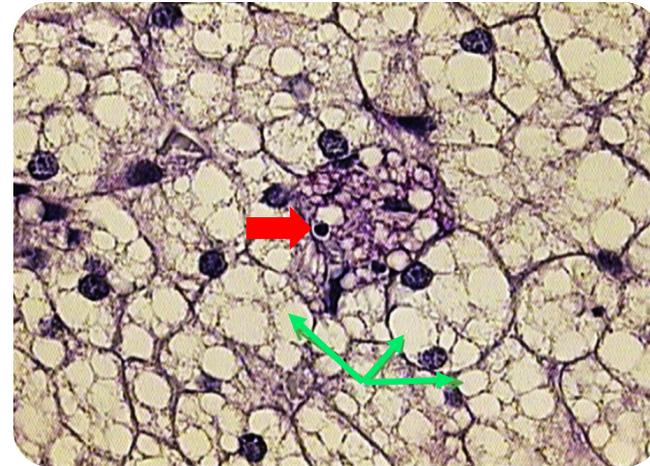
È causata dall'accumulo di esteri di colesterolo e trigliceridi negli epatociti e nelle cellule di kupffer

Fegato aumentato di volume
Aumento delle transaminasi (ALT>AST)
Possibile ↑ bilirubina e gGT

Steatosi microvescicolare

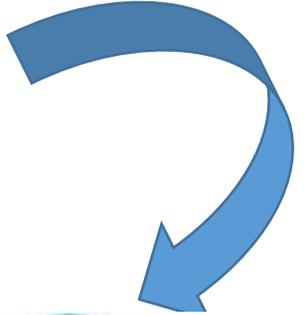
Progressione fino a cirrosi micronodulare

→ Insufficienza epatica, ipertensione portale, varici esofagee, ascite



CONCLUSIONI

Non è sicuramente comune, ma non so che cosa sia, che faccio?



**Chiamo il
Centro
Malattie Rare**

Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare FVG

<https://malattierare.sanita.fvg.it>

Mail: malattierare@asufc.sanita.fvg.it

Telefono: 0432 559883



**Ospedale Santa Maria della
Misericordia**

Padiglione 16, primo piano



Grazie per l'attenzione!