

Un caso di sindrome metabolica, antinucleo positività e cirrosi epatica

Caso clinico

Alessandro Grasso¹

Abstract

Metabolic syndrome is a common clinical condition often associated with hepatic steatosis and sometimes with mild transaminases and gamma-glutamyl transpeptidase increase. We report a case of a 45-years-old female, with mild increase of ALT, who was followed-up in our Department. A liver biopsy was then performed when an atorvastatin-induced ALT flare, as well as a positive antinuclear antibody appearance, occurred. A picture of steatohepatitis with severe fibrosis and cirrhosis was found. A caloric restriction with physical activity as well as the use of metformin were recommended. In the following 6 years the patient develops a decompensated cirrhosis and was referred to a Transplant Unit. This case suggests that non alcoholic steatohepatitis and cirrhosis can develop in patients with metabolic syndrome, especially when other cofactors of liver damage, as alcohol, may be superimposed. In non alcoholic steatohepatitis liver biopsy is mandatory to stage the disease. Moreover it is always recommended when different causes may concur to liver damage in the same patient.

Keywords: metabolic syndrome, NAFLD, NASH, non alcoholic steatohepatitis, cirrhosis

A case of metabolic syndrome, positive antinuclear antibodies and cirrhosis. CMI 2007; 1(3): 129-138

¹ UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ospedale San Paolo, Savona

CASO CLINICO

EM è una casalinga di 51 anni. Nella primavera del 2001, all'età di 45 anni, si presenta dal medico curante per il persistere, da alcune settimane, di una lieve astenia.

La paziente è ipertesa dall'età di 34 anni e per questo assume enalapril 20 mg/die. Null'altro di rilevante in anamnesi a parte appendicectomia a 18 anni. L'anamnesi fisiologica è nella norma. La donna è coniugata, con 2 figli, e non ha avuto aborti. La madre e una sorella sono ipertese, il padre è diabetico. All'esame obiettivo emerge un moderato sovrappeso e lieve epatomegalia.

Il curante prescrive alcuni esami ematochimici dai quali si rilevano:

- GOT = 56 UI/l (vn < 47 UI/l);
- GPT = 47 UI/l (vn < 37 UI/l);

- fosfatasi alcalina = 311 UI/l (vn < 300 UI/l);
- gamma-GT = 189 UI/l (vn < 35 UI/l);
- Hb = 12,3 g/dl;
- Ht = 44%;
- GB = 4.860 mm³;
- PLT = 153.000 mm³.

Perché descriviamo questo caso?

Per sensibilizzare il medico internista e il medico di Medicina Generale all'identificazione di pazienti con sindrome metabolica a rischio di epatopatia cronica evolutiva (steatoepatite con fibrosi), in modo da poter attivare un programma di follow-up e una corretta stadiazione della malattia che, seppur infrequentemente, può condurre a cirrosi e alle sue complicanze

Corresponding author
Dott. Alessandro Grasso
UOC di Medicina Interna e Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Ospedale San Paolo, via Genova 37, Savona

Vengono prescritte ulteriori indagini:

- Quick = 96%;
- colinesterasi = 5.212 UI/l;
- glicemia = 112 mg/dl;
- colesterolo totale = 261 mg/dl;
- HDL-colesterolo = 39 mg/dl;
- trigliceridi = 187 mg/dl;
- anti-HCV = negativo;
- HBsAg = negativo;
- anti-HBsAg = positivo;
- anti-HBcAg = positivo.

Viene inoltre effettuata un'ecografia dell'addome superiore con riscontro di modesta epatomegalia a ecostruttura brillante per steatosi, margini regolari, vena porta di 10 mm di calibro, assenza di splenomegalia.

La paziente viene inviata all'ambulatorio epatologico del nostro Dipartimento.

Domande da porre alla paziente

- *Da quanto tempo le sono state riscontrate alterazioni degli enzimi epatici?*
- *Vi è una storia di malattia del fegato nei suoi genitori o fratelli e sorelle?*
- *Quanto vino o birra beve nell'arco della giornata?*
- *Ha assunto continuativamente farmaci negli ultimi 6 mesi?*

Da un approfondimento anamnestico risulta che la paziente ha avuto un incremento ponderale dopo la prima gravidanza (a 26 anni), ha utilizzato la pillola estro-progestinica dall'età di 32 anni sino ai 42 anni (1998), usa saltuariamente ibuprofene, assume 1 bicchiere e mezzo di vino a pranzo e cena da oltre 20 anni, non utilizza nessuna forma di alcol fuori pasto e fuma 10 sigarette al giorno. All'esame obiettivo: PA = 130/80 mmHg; BMI = 28,4; circonferenza vita = 93 cm, lieve epatomegalia. I risultati degli esami biochimici precedenti, che la paziente ci porta successivamente in visione, sono elencati in Tabella I.

Vengono raccomandate l'astensione assoluta dall'alcol, una dieta ipocalorica, a basso contenuto di grassi animali, e una congrua attività fisica; inoltre sono prescritti controlli semestrali degli enzimi epatici, della glicemia e del profilo lipidico.

Nell'arco dei 12 mesi successivi vi è persistenza di lieve ipertransaminasemia (< 1,5 vn) con GGT pari a 3 volte i valori normali. Nel frattempo viene prescritta dal cardiologo atorvastatina 10 mg/die che la paziente assume dal settembre 2001. Gli esiti degli esami effettuati dopo 3 mesi e dopo 6 mesi sono riportati in Tabella II.

Viene quindi sospesa l'atorvastatina e nel maggio 2002 gli esami sono nuovamente ripetuti, mostrando valori di GOT = 145 UI/l, GPT = 186 UI/l e GGT = 231 UI/l. La paziente viene nuovamente inviata al nostro ambulatorio epatologico dipartimentale. Un ulteriore controllo biochimico rileva:

- GOT = 140 UI/l;
- GPT = 169 UI/l;
- GGT = 226 UI/l;
- fosfatasi alcalina = 326 UI/l;
- bilirubina totale = 1,3 mg/dl;
- Quick = 86%;
- PLT = 154.000 UI/l;
- albumina = 3,8 g/dl;
- glicemia = 133 mg/ml;
- gamma-globuline = 1,1 g/dl;
- ANA positivo (tit. 1/320, fluorescenza punteggiata);
- AMA negativo;
- ASMA negativo;
- LKMA negativo;
- ceuloplasmina = 32 mg/dl;
- alfa 1 antitripsina = 223 mg/dl;
- ferritina = 423 mg/dl;
- indice di saturazione della transferrina = 39%;
- sierologia per celiachia negativa.

Viene ripetuta la determinazione degli ANA che si confermano positivi (1/160).

Tabella I
Risultati degli esami biochimici condotti prima del 2001

	Esame del novembre 1988	Esame del giugno 1993	Esame del maggio 1998
GOT	41 UI/l	37 UI/l	39 UI/l
GPT	52 UI/l	40 UI/l	54 UI/l
GGT	-	112 UI/l	113 UI/l
Bilirubina totale	-	0,9 mg/dl	-

La ricerca di mutazione del gene HFE per l'emocromatosi genetica (alleli C282Y, H63D e S65C) risulta negativa. Ad un controllo ecografico si conferma una lieve epatomegalia con ecostruttura brillante, ma contrariamente a quanto descritto dalla precedente ecografia, viene segnalata una ecostruttura disomogenea con margini lievemente irregolari. La milza risulta essere di 11 cm di diametro longitudinale.

Domande da porsi

- La paziente ha fundamentalmente una sindrome metabolica con ipertransaminasemia, steatosi all'ecografia e assenza di marker per virus dell'epatite B e C. Ho bisogno di altre informazioni per una corretta diagnosi?
- L'antinucleo positività ha significato eziologico?
- È necessaria una biopsia epatica per una miglior identificazione eziologica?
- Devo consigliare una qualche forma di terapia?

Nel giugno 2002 viene effettuata una biopsia epatica che riscontra un marcato grado di fibrosi con ponti porto-portali e porto-centrali a delimitare aree nodulari di epatociti, infiammazione portale di grado moderato, degenerazione palloniforme nella zona 3, steatosi macrovescicolare nel 50% degli epatociti. Vi è assenza di depositi di ferro. Il quadro istologico è di steatoepatite con cirrosi (Figura 1).

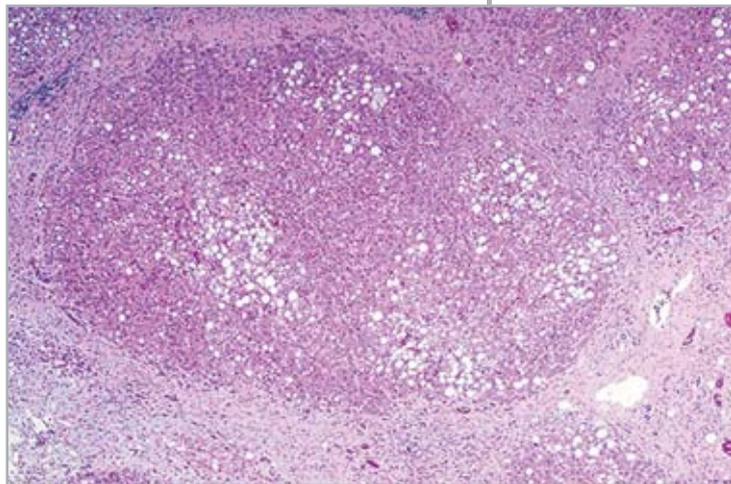
Viene effettuata un'EGD-scopia che riscontra varici esofagee piccole (< 5 mm) con gastropatia congestizia di grado lieve. La paziente viene posta in follow-up biochimico ed ecografico semestrale e viene introdotta in terapia metformina 2 g/die. Nella primavera del 2005 vi è riscontro endoscopico di varici > 5mm e gastropatia congestizia di grado moderato. Viene introdotto un beta-bloccante (propranololo 60 mg/die). Nell'ottobre 2006 riscontro ecografico di falda di versamento ascitico sottodiaframmatica e periepatica. Vena porta pervia di 12 mm di calibro. I parametri biochimici sono i seguenti: Hb = 12,3; Ht = 29,8; MCV = 98; PLT = 96.000; Quick = 58%; albumina = 3,3 g/dl; bilirubina totale = 2,4 mg/dl (dir 1,7); GOT = 56 UI/l; GPT = 42 UI/l; ALP = 231 UI/l; GGT = 68 UI/l; colinesterasi = 2.167 UI/l; colesterolo totale = 190 mg/dl; HDL = 37 mg/dl; trigliceridi = 156 mg/dl; glicemia = 156 mg/dl,

	Esami di dicembre 2001	Esami di marzo 2002
GOT	118 UI/l	172 UI/l
GPT	106 UI/l	221 UI/l
GGT	211 UI/l	233 UI/l
CPK	184 UI/l	-
Colesterolo totale	-	206 mg/dl
LDL-colesterolo	-	144 mg/dl
HDL-colesterolo	-	42 mg/dl
Trigliceridi	-	156 mg/dl

Hb glicosilata = 6,9%; creatinina = 0,9 mg/dl. Il quadro è di cirrosi epatica secondaria a NASH, l'indice Child Pugh è pari a B8, quello MELD è pari a 10. La paziente viene quindi avviata a visita trapiantologica.

Tabella II

Risultati degli esami a 3 mesi e 6 mesi dall'assunzione di atorvastatina



DISCUSSIONE

Nella fase diagnostica pre-biopsica questo caso suggeriva 3 ipotesi eziopatogenetiche.

La prima consisteva in una genesi primitivamente autoimmune (epatite autoimmune di tipo I), ipotesi suggestiva poiché la paziente è di sesso femminile e presentava ANA positività a titolo medio-alto. Peralto la storia naturale di malattia lieve o poco attiva (transaminasi solo lievemente alterate nel corso di un ventennio), un incremento recente della citolisi solo in occasione dell'assunzione di atorvastatina con un rapporto ALP/GOT di 2,32 e un IAIHG (*International Autoimmune Hepatitis Group*) score [1] pre-biopsia di 9, non consentivano di sostenere pienamente l'ipotesi autoimmune. La riduzione dell'IAIHG score dopo la biopsia (da 9 a 4), ha consentito di abbandonare definitivamente questa ipotesi.

Figura 1

Quadro di steatoepatite con cirrosi

Vi era poi la possibilità di una citolisi di tipo immunomediato slatentizzata da atorvastatina, una condizione infrequente ma descritta in letteratura [2,3]. A supporto di tale ipotesi vi era il moderato *flare* citolitico apparentemente indotto dall'atorvastatina e persistente dopo la sospensione della stessa, come se quest'ultima avesse potuto agire da *trigger* di un danno che si era poi automantenuto in maniera attiva. Tale ipotesi è però smentita dalla biopsia che non ha descritto alcun elemento riferibile a danno immunologico (come ad esempio epatite d'interfaccia, infiltrato necroinfiammatorio linfoplasmacellulare, rosette di epatociti o aggregati linfoidi).

Un'ulteriore ipotesi, infine, era quella di un'epatopatia steatosica a genesi metabolica con concomitante modesta, ma non trascurabile, assunzione di alcol, a cui si era sovrapposto un transitorio danno iatrogeno da atorvastatina. La presenza di sindrome metabolica era orientativa in tal senso. E non devono trarre in inganno né la positività degli ANA, poiché la si riscontra nel 20% dei pazienti con epatopatia steatosica non alcolica in associazione a un maggior *grading* infiammatorio e *staging* fibrotico alla biopsia [4], né la suscettibilità a un sovrapposto danno iatrogeno. La biopsia epatica ha riscontrato in effetti una steatoepatite, ma anche e soprattutto la presenza di cirrosi, che non era prevedibile poiché la storia naturale suggeriva piuttosto una malattia moderata. In tal senso si può sostenere che la concomitante prolungata assunzione di almeno 30 g/die di alcol sia stata una concausa di danno e che abbia accelerato i processi fibrogenetici che hanno condotto alla cirrosi.

Le questioni cruciali che ci pone il caso clinico sono pertanto:

- quale sia la storia naturale della epatopatia steatosica non alcolica;
- quali siano i fattori associati alla progressione (fibrosi avanzata e cirrosi);
- quale sia il ruolo della biopsia in questa condizione clinica e più in generale nelle epatopatie croniche.

I soggetti con ipertransaminasemia, assenza di eziologia virale e di assunzione di significative quantità di alcol (non superiore ai 20 g/die) in presenza di steatosi all'ecografia, possono essere inquadrati come portatori di epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD – *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* – secondo la letteratura anglosassone). Di essi circa il 15-20% presenta steatoepatite non alcolica

(NASH – *Non Alcoholic Steatohepatitis*) a potenziale rischio evolutivo.

La NAFLD è frequente nei pazienti obesi e raggiunge il 90% se sono contemporaneamente presenti obesità, ipertensione arteriosa e diabete mellito. Altre caratteristiche frequenti sono la dislipidemia, l'incremento in genere modesto delle transaminasi (in molti casi con GOT/GPT > 1), iperuricemia e iperferritinemia. Le caratteristiche metaboliche sono pertanto quelle dei pazienti con sindrome metabolica. Numerosi studi riportano che la prevalenza di sindrome metabolica (secondo i criteri ATP III) in pazienti con NAFLD va dal 18% al 63%. Il meccanismo patogenetico che conduce a steatosi, steatoepatite e fibrosi in pazienti con sindrome metabolica è molto complesso ed è fondamentalmente mediato dall'induzione di insulinoresistenza (Figura 2).

La progressione in cirrosi e nelle sue complicanze è rispettivamente del 5% e 3% [5]. Sebbene tali percentuali siano inferiori a quelle delle malattie croniche a genesi virale e alcolica, il suo impatto nella popolazione generale è destinato a crescere se si considera che il 25% della popolazione generale ha sindrome metabolica, che il 16% della popolazione generale ha steatosi all'ecografia e di queste, come detto, il 15-20% presenta steatoepatite [6].

Mentre conosciamo più nel dettaglio la storia naturale delle malattie virali, poco sappiamo di quella di NAFLD/NASH. Per quanto riguarda l'epatite C, ad esempio, il 5-20% circa dei pazienti che mantengono l'infezione dopo esposizione al virus è in grado di sviluppare cirrosi dopo 20-25 anni dal momento presunto del contagio virale [7]. I pazienti con cirrosi HCV correlata hanno un rischio del 30% dopo 10 anni di avere malattia epatica scompensata e un rischio di epatocarcinoma dell'1-2% per anno [8]. L'entità dell'ipertransaminasemia ha un'importanza relativa. Se è vero che valori persistentemente elevati di transaminasi sono associati a gradi più avanzati di fibrosi [9], è altrettanto vero che fibrosi avanzata o cirrosi all'istologia possono essere presenti, seppur in una percentuale minima (1-5%), in soggetti con infezione da HCV e transaminasi persistentemente normali [10].

Per quanto riguarda la NAFLD, sappiamo che dal 5 al 15% dei pazienti seguiti prospetticamente nel tempo svilupperà cirrosi [5,11]. La variabilità temporale tra il momento presunto di esordio della NAFLD

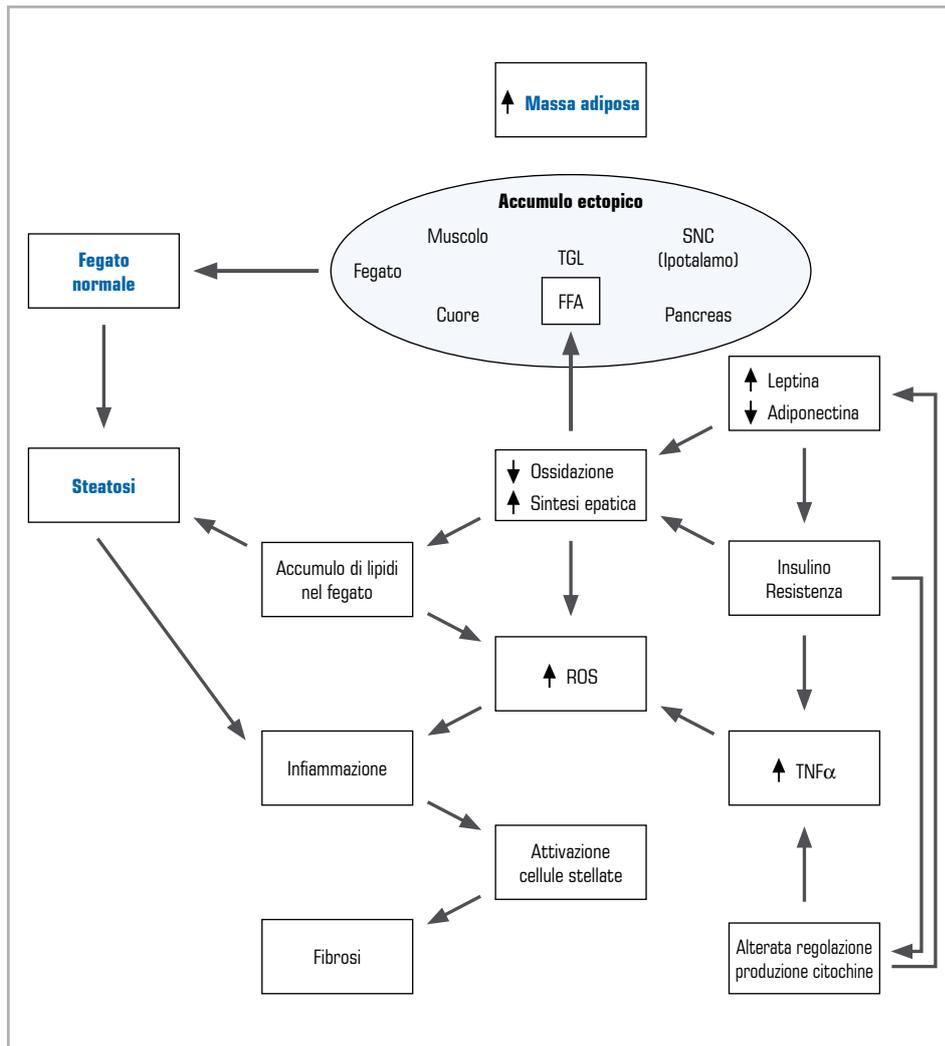


Figura 2
Meccanismo patogenetico della steatoepatite non alcolica

(variabile costantemente assente negli studi) e l'esiguità di studi prospettici, rendono perlopiù speculative tali percentuali. Infatti lo studio più numeroso, condotto su ben 420 pazienti con NAFLD, ha un follow-up medio di 7,6 anni [5]. La causa epatica, peraltro, è la terza causa di morte in tali pazienti, sottolineando ancora una volta come il soggetto con NAFLD ha maggiori possibilità di morire per causa cardiovascolare che epatica. Ciò spiega anche perché la cirrosi criptogenetica (espressione tardiva della NAFLD/NASH) sia solo la quinta causa di trapianto di fegato [12].

Inoltre, in pazienti con NAFLD/NASH, non abbiamo informazioni sull'impatto della terapia nella riduzione dell'incidenza di cirrosi, delle sue complicanze e dell'epatocarcinoma in particolare. È noto che la risposta sostenuta al trattamento antivirale di pazienti con epatite cronica da virus C riduce significativamente il tasso di comparsa di cirrosi, che la risposta al trattamento in pazienti con

cirrosi compensata riduce di ben 7 volte la mortalità per cirrosi e di 2,6 volte il rischio di epatocarcinoma [13]. È altrettanto noto che il trattamento con analoghi nucleosidici della cirrosi da virus B è in grado di ridurre la mortalità per cirrosi e la comparsa di complicanze [14]. Non vi sono purtroppo dati che dimostrino che la modificazione dello stile di vita o la somministrazione di terapie farmacologiche in pazienti con NAFLD/NASH o cirrosi criptogenetica abbiano un impatto altrettanto favorevole sull'outcome, in particolare sull'incidenza di NASH, mortalità per cirrosi, epatocarcinoma e per causa non epatica.

Uno degli aspetti cruciali nella gestione del paziente con epatopatia steatosica non alcolica è l'identificazione di quali pazienti siano maggiormente a rischio di progressione. I fattori in grado di predire l'evoluzione in fibrosi e/o cirrosi sono stati ampiamente studiati. Le variabili cliniche maggiormente associate al rischio evolutivo sono risultate

essere la presenza di obesità, di diabete e di dislipidemia, e in minor misura l'ipertensione arteriosa, il sesso femminile, il valore di transaminasi e il rapporto AST/ALT > 1. Pertanto, quanto più sono presenti gli aspetti correlati alla sindrome metabolica, tanto più il paziente ha un rischio di fibrosi avanzata [15,16]. Una volta posta la diagnosi di NASH è auspicabile agire terapeutamente su due fronti:

- il trattamento dell'insulinoresistenza, al fine di ridurre il rischio di progressione della malattia epatica;
- la correzione delle anomalie metaboliche nel singolo paziente, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare e la mortalità per causa non epatica.

Sebbene vi siano alcuni studi che suggeriscono l'efficacia di metformina, rosiglitazone e pioglitazone, una recente revisione sistematica non ha riscontrato elementi per sostenere che il trattamento farmacologico con insulinosensibilizzanti abbia effetti favorevoli in pazienti con NASH [17].

Analogamente non vi sono evidenze sull'efficacia di altri presidi terapeutici (antiossidanti, acido ursodesossicolico, propiltiouracile, probiotici), mentre la restrizione dietetica e l'attività fisica finalizzate alla perdita di peso corporeo in pazienti obesi rimane l'unica indicazione terapeutica concreta. Una prospettiva terapeutica futura potrà probabilmente essere rappresentata da farmaci capaci di interagire con i recettori dei cannabinoidi (antagonisti dei CB1 e agonisti dei CB2): molecole in grado di interagire con tali recettori sembrano in grado di ridurre la progressione della fibrosi sperimentale [18].

Tra i fattori concausali in grado di promuovere la progressione di malattia in pazienti con epatopatia cronica di qualsivoglia eziologia vi sono l'alcol, i virus epatotropi (HCV, HBV), l'accumulo di ferro, l'uso di farmaci a potenzialità epatollesiva e la sindrome metabolica. Una combinazione di più fattori agisce in maniera sinergica nella progressione della fibrosi. È noto come vi siano maggiori gradi di fibrosi in pazienti con epatite cronica da virus C che assumono quantità significative di alcol o che abbiano steatosi o steatoepatite non alcolica alla biopsia [19,20]. Analogamente soggetti con sindrome metabolica hanno una maggior progressione della fibrosi se utilizzano alcol [21] ed entrambe le categorie di malattia (virale e metabolica) sono maggiormente suscettibili di progressione della

fibrosi se esposte a farmaci con potenziale epatotossicità.

La diagnosi di cirrosi nella nostra paziente è giunta nel 2002 sostanzialmente inattesa. In soggetti con epatopatia cronica, la storia clinica di malattia moderata non rappresenta un criterio prognostico affidabile per escludere a priori la presenza di cirrosi. Ciò vale per tutte le cause, comprese le malattie a genesi virale e la NASH. Ne consegue che la diagnostica speculativa può essere possibile solo in presenza di segni palesi di malattia ad andamento evolutivo (piastrinopenia, splenomegalia, evidente irregolarità del profilo e dell'ecostruttura epatica all'ecografia) o delle sue complicanze (riscontro endoscopico di varici esofagee o di gastropatia congestizia, ascite, encefalopatia). In mancanza di tali condizioni, come si verifica nella maggioranza dei pazienti osservati ambulatorialmente, abbiamo a disposizione due tipi di indagini diagnostiche: i metodi invasivi – quali la biopsia epatica – e i metodi non invasivi, sia biochimici che strumentali (elastometria epatica). La biopsia epatica riveste tutt'ora un ruolo fondamentale nel caso in cui è necessario "stadiare" la malattia, ovvero quantificare lo stadio di fibrosi sino alla cirrosi, e in secondo luogo quando è necessario identificare aspetti utili alla diagnosi eziologica, se non è stato possibile definirla altrimenti. Nel nostro caso entrambe le condizioni sono state soddisfatte, poiché mediante biopsia è stato possibile identificare la cirrosi, altrimenti sottostimata dalla sola valutazione clinica, nonché escludere aspetti flogistico-necrotici di natura tossica (farmaci) o autoimmune, mostrando invece l'importante grado di steatosi. È stato inoltre escluso l'accumulo intraepatico di ferro. La biopsia epatica è comunque un'indagine invasiva e va riservata ai casi in cui il risultato della stessa sia oggettivamente in grado di modificare le strategie di follow-up e di terapia. Per tale motivo stanno assumendo un ruolo sempre più importante i metodi non invasivi. Negli ultimi anni sono stati proposti almeno 6 test biochimici e alcuni di essi sono stati validati prospetticamente in pazienti con epatite cronica C. Attualmente si ritiene che i test disponibili possano dare informazioni in circa un terzo dei pazienti con epatite cronica C principalmente quando usati in combinazione [22]. Recentemente sono stati proposti e validati *score* prognostici biochimici anche nella NAFLD

[23], ma il loro potere predittivo dovrà essere confermato su popolazioni numerose di pazienti seguiti prospetticamente. L'elastometria epatica o fibroscan è invece una metodica strumentale non invasiva che utilizza una sonda ecografica con un trasduttore capace di emettere onde elastiche a bassa frequenza che si propagano in maniera diversa a seconda del grado di durezza, e quindi di fibrosi, del fegato. In tal modo è possibile riconoscere i gradi di fibrosi assente o minima da quelli più avanzati, mentre è meno efficace il potere discriminante nei gradi intermedi. Intorno all'elastometria vi è un crescente interesse scientifico per le potenzialità diagnostiche e nel follow-up della fibrosi avanzata, della cirrosi e dell'ipertensione portale, anche se uno dei limiti è rappresentato proprio dalla presenza di obesità e di importante steatosi. Un algoritmo diagnostico in pazienti con epatopatia cronica è proposto in calce al presente articolo.

Entrambi i metodi biochimico (fibrotest) e fibroscan hanno un potere predittivo della fibrosi \geq F2 rispettivamente dell'80% e del 73%, mentre la combinazione delle 2 metodiche raggiunge l'84% [24].

CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato dimostra come stadi avanzati di malattia epatica possano essere presenti in soggetti con sindrome metabolica. Pertanto nello screening delle epatopatie croniche la sindrome metabolica e la sua espressione epatica, la NAFLD/NASH, devono sempre essere tenute in considerazione, tanto più che, per motivi epidemiologici, esse occupano una parte percentualmente rilevante nella totalità delle epatopatie croniche.

La diagnosi clinica di NAFLD/NASH può essere in alcuni casi difficile quando si

sovrappongono elementi clinici fuorvianti, quali la positività di autoanticorpi non organo specifici o *flare* delle transaminasi, come nel caso presentato. In questi casi la biopsia epatica è essenziale per chiarire la diagnosi.

Il caso presentato ha evidenziato come talvolta la storia naturale, quand'anche si ipotizzi o si conosca la causa dell'epatopatia cronica, possa essere ingannevole, portando a sottostimare il danno epatico reale qualora si considerino degli elementi clinici che non hanno una stretta correlazione con l'outcome. Questo è il caso delle variazioni delle transaminasi nel tempo, in particolare nella epatopatia metabolica, dove ha molto più valore la presenza contemporanea di più condizioni cliniche proprie della sindrome metabolica, poiché il danno epatico è diretta espressione dello stress ossidativo indotto dall'insulinoresistenza.

L'outcome clinico, poi, può essere condizionato da fattori concausali di danno, *in primis* l'alcol e i farmaci. L'assunzione protratta nel tempo di dosi anche modeste di alcol o la presenza di uso cronico di farmaci a potenzialità epatolesiva, sono elementi che debbono far sospettare una malattia istologicamente più avanzata e far pendere la bilancia decisionale verso un accertamento morfologico anche invasivo, quale la biopsia epatica.

La biopsia epatica mantiene un importante ruolo diagnostico in pazienti con sospetta epatopatia metabolica, principalmente per finalità di stadiazione.

Nella stadiazione soprattutto delle epatopatie virali e in minor misura nei soggetti con epatopatia steatosica, lo spazio della biopsia si sta rapidamente riducendo a favore dei test non invasivi, e dell'elastometria in particolare, anche se saranno necessari ulteriori studi su popolazioni numerose per definire correttamente il loro reale ruolo diagnostico e prognostico.

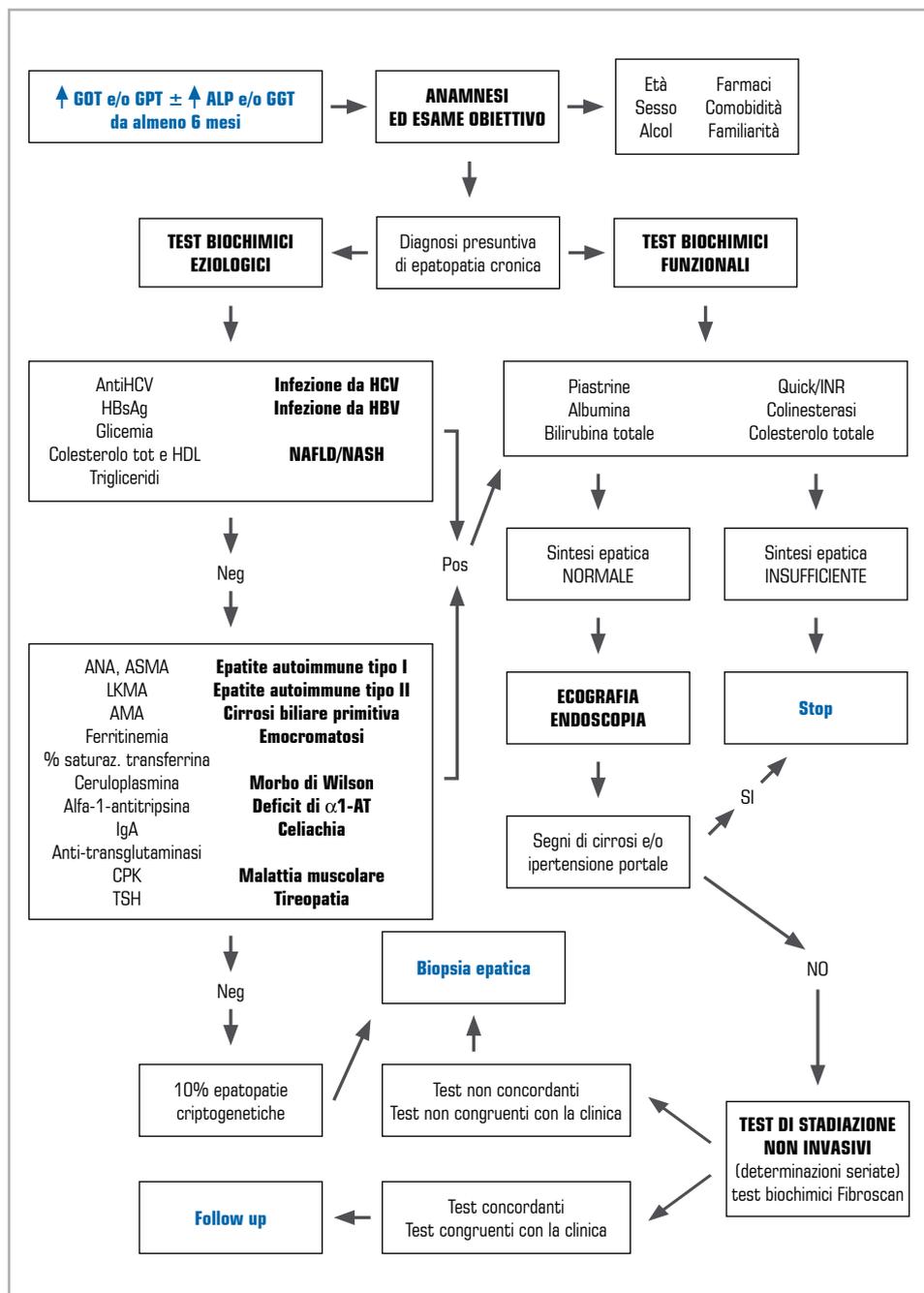
Gli errori da non commettere

- *Considerare la steatosi nel paziente obeso o in sovrappeso come una condizione priva di significato clinico*
- *Ritenere che modeste quantità di alcol in un soggetto con segni di epatopatia cronica o fattori di rischio per essa siano prive di rischi*
- *Evitare di raccomandare una modificazione dello stile di vita nel paziente obeso con sindrome metabolica e ipertransaminasemia*
- *Minimizzare l'importanza di una corretta diagnosi con stadiazione qualora vi siano fattori evidenti di rischio per malattia avanzata (fibrosi severa e cirrosi)*

Raccomandazioni

- Fare sempre un'anamnesi e un esame fisico accurati
- Ricercare sempre informazioni sulla storia naturale della malattia in quel paziente (entità delle alterazioni enzimatiche nel tempo, cofattori di danno epatico, comorbidità)
- Ottenere una stadiazione accurata con metodica eventualmente concordata con lo specialista epatologo
- Effettuare una terapia solo se di comprovata efficacia (antivirali nelle epatopatie virali, modificazione stile di vita nella epatopatia metabolica, immunosoppressori nelle epatiti autoimmuni, ecc)
- Se è presente cirrosi, attivare un programma di sorveglianza rigoroso

ALGORITMO DIAGNOSTICO NEL PAZIENTE CON SOSPETTA EPATOPATIA CRONICA



BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FP, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 929-38
2. Pelli N, Setti M. Atorvastatin as a trigger of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2003; 39: 1095-7
3. Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP et al. Autoimmune hepatitis triggered by statin. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-61
4. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316-20
5. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121
6. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int* 2006; 26: 856-63
7. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-8
8. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Diiodati G, Tremolada F, Nevens F, Almasio P et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27: 201-5
9. Perumalswami P, Kleiner DE, Lutchman G, Heller T, Borg B, Park Y et al. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2006; 43: 780-7
10. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-123
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9
12. Burra P, Smedile A, Angelico M, Ascione A, Rizzetto M. Liver transplantation in Italy. Current status. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 24-56
13. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegnù L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007; 45: 579-87
14. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio P et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology* 2004; 40: 883-91
15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100
16. Lima ML, Mourao SC, Diniz MT, Leite VH. Hepatic histopathology of patients with morbid obesity submitted to gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 661-9
17. Angelico F, Burattin M, Alesandri C, Del Ben M, Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD005166
18. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-6
19. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999; 44: 874-80
20. Fartoux L, Chazouillerres O, Wendum D, Pouopon R, Serfety L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 82-7
21. Clouston AD, Powell EE. Interaction of non-alcoholic fatty liver disease with other liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 767-81
22. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renverserz JC, Faure et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007; 46: 775-82

23. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 45: 846-54
24. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50