

I volumi di

CLINICAL PRACTICE

Volume

1

Cirrosi

epatica

e sue

complicanze

a cura di Angelo Gatta

CIRROSI DA PATOLOGIE METABOLICHE: MECCANISMI PATOGENETICI E PRESENTAZIONE CLINICA

Silvia Fargion

Medicina Interna, Università di Milano, Fondazione Policlinico, IRCCS, Milano

INTRODUZIONE

Patologie metaboliche diverse possono essere responsabili di cirrosi che spesso rappresenta una delle numerose manifestazioni dell'alterazione metabolica. Alcune di queste patologie sono estremamente rare come le cirrosi dovute a glicogenosi o al deficit di alfa-1-antitripsina; altre, meno rare, sono le cirrosi dovute ad accumulo di metalli, il rame nel morbo di Wilson ed il ferro nell'emocromatosi. Di particolare interesse è la cirrosi metabolica che rappresenta l'evoluzione della steatoepatite non alcolica, vista l'elevata prevalenza di steatosi nella popolazione generale.

Tabella 1. Test per la diagnosi di emocromatosi ereditaria

Metodi indiretti

Sideremia

% saturazione transferrina

Ferritina

Sideruria dopo desferrioxamina

Tecniche di immagine

Metodi diretti

Biopsia epatica

- quantitativa (LIC, indice epatico)
- qualitativa/semiquantitativa (siderosi, distribuzione epatica di ferro)

Determinazione del ferro rimosso con salassi

Analisi genetica (ricerca mutazione HFE, hemojuvelina, epcidina, recettore 2 della transferrina, ferroportina)

MORBO DI WILSON

Il morbo di Wilson è ritenuto responsabile del 5% delle epatopatie croniche/cirrosi criptogenetiche dei soggetti di età inferiore ai 35 anni. La diagnosi di morbo di Wilson è particolarmente difficile perché, in assenza di biopsia epatica con colorazioni specifiche per il rame e il dosaggio tessutale del metallo (valori superiori a 250 ug/g di peso secco di fegato sono diagnostici per morbo di Wilson), nessun test è sufficientemente specifico. Lo studio molecolare

trova un valido impiego solo nei familiari di un soggetto portatore di mutazione nota, visto le numerosissime mutazioni descritte nei pazienti con morbo di Wilson. E' comune il riscontro di modesto incremento delle transaminasi rispetto all'entità della necrosi testuale. Spesso è presente steatosi, rendendo anche più difficile la diagnosi differenziale con le altre epatopatie.

EMOCROMATOSI EREDITARIA (EE)

Nell'emocromatosi ereditaria (EE) il fegato è l'organo dove più precocemente si accumula il ferro (essendo l'organo deputato ad immagazzinare il ferro di deposito). Fino dalla nascita il paziente con EE accumula l'eccesso di ferro assorbito dalla dieta. Verso i 20-25 anni, con variabilità legata alla diversa espressione della malattia, al sesso e ai fattori ambientali, tra cui soprattutto la dieta, può essere già presente epatomegalia che però nella maggioranza dei casi è totalmente asintomatica. Se la diagnosi (tabella 1) è posta in questa fase, prima che si sia sviluppata la cirrosi, e viene iniziata la salassoterapia, il danno epatico è reversibile, se al contrario l'accumulo di ferro prosegue, si sviluppa la cirrosi epatica.

Il paziente diagnosticato in fase precirrotica ha una normale attesa di vita, mentre una diagnosi in fase cirrotica è

seguita da una significativa riduzione della sopravvivenza per tumore epatico, insufficienza epatica, tumori extraepatici, insufficienza cardiaca e diabete. L'epatocarcinoma rappresenta attualmente la più frequente causa di morte dei pazienti con EE e cirrosi ed è stato dimostrato che il rischio di sviluppare epatocarcinoma è significativamente maggiore nei pazienti con emocromatosi che in pazienti con altre epatopatie.

L'epatocarcinoma si sviluppa anche diversi anni dopo che è stata raggiunta la ferro-deplezione. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che la condizione predisponente allo sviluppo del tumore è la presenza di cirrosi (tabella 2), indipendentemente dalla presenza o meno, al momento della trasformazione neoplastica, del ferro. Unici dati

Tabella 2. Probabilità di assenza di bridging fibrosis o cirrosi nei casi con emocromatosi ereditaria

Caratteristiche	Probabilità % (95% CI)	P
Età		
> 40 anni	28,0 (14,3 - 47,3)	0,2
< 40 anni	51,4 (24,2 - 77,6)	
Enzimi epatici		
alterati	28,0 (14,3 - 47,3)	0,001
normali	70,7 (53,1 - 83,7)	
Ferritina sierica		
≥ 1000 µg/L	28,0 (14,3 - 47,3)	0,001
< 1000 µg/L	92,6 (59,7 - 99,1)	

Morrison, *Ann Intern Med* 2003

in apparente contraddizione ed attualmente difficilmente spiegabili sono le sporadiche segnalazioni di carcinoma epatico descritte in pazienti con emocromatosi senza cirrosi.

La coesistenza in pazienti con EE di altri fattori di rischio, non direttamente ferro correlati, quali abuso alcolico, ed infezioni con i virus dell'epatite, può sensibilmente modificare l'evoluzione della EE. In Italia l'abuso alcolico è presente in genere nel 20-30% dei pazienti con EE con epatopatia severa, l'infezione da HBV e da HCV in circa il 7% e 25% rispettivamente. La presenza di abuso alcolico o di infezione cronica da virus epatitici facilita infatti lo sviluppo di cirrosi epatica per sovraccarico di ferro di minor entità di quanto osservato in pazienti senza fattori di rischio aggiuntivi e aumenta il rischio di sviluppare epatocarcinoma. Fortunatamente, grazie ad una maggiore sensibilità medica nei confronti dell'emocromatosi, è ormai eccezionale il riscontro di cirrosi in pazienti con emocromatosi non complicata da concomitanti patologie epatiche. Il riscontro di pazienti con diabete bronzino, che rifletteva una emocromatosi in fase molto avanzata, è ormai un evento eccezionale.

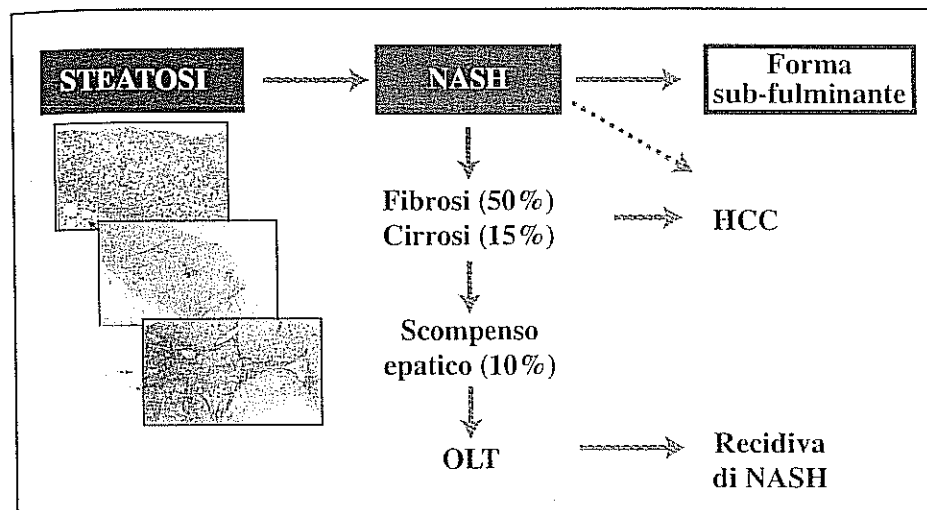
La patogenesi del danno epatico nei pazienti con accumulo di ferro è, in sintesi, riconducibile alla produzione di specie reattive dell'ossigeno generate per lo stress ossidativo innescato dal ferro cui consegue attivazione delle cellule stellate e fibrogenesi. Questo meccanismo patogenetico è comune a epatopatie ad eziologia diversa in cui il fattore innescante la cascata di eventi che può arrivare alla cirrosi può essere riconducibile oltre che ad accumulo di metalli, ad eccesso di lipidi.

STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD)

L'interesse di questa epatopatia emergente deriva dalla sua associazione, probabilmente causale, con malattie metaboliche ad alta prevalenza (obesità, diabete mellito tipo 2, dislipidemia) e dalla tendenza ad evolvere verso forme croniche scompensate tanto da far presumere ragionevolmente che sia responsabile in gran parte delle cirrosi finora etichettate come criptogenetiche. La presenza di steatosi epatica è probabilmente fattore determinante dello sviluppo di cirrosi (figura 1) anche in epatopatie ad eziologia diversa: è ormai dato acquisito che più del 50% dei pazienti con epatite cronica HCV correlata hanno steatosi e che questi soggetti hanno una prognosi peggiore.

Stress ossidativo, talora potenziato da piccole quantità di ferro, citochine ed endotossine hanno un ruolo chiave nella patogenesi del danno epatico in presenza di steatosi. Questi fattori sinergizzano nell'innescare una cascata di eventi responsabili di necrosi, infiammazione e fibrosi epatica. Fattori genetici possono aumentare la suscettibilità a steatosi/steatoepatite che talora si possono sviluppare anche in assenza di alterazioni metaboliche clinicamente rilevanti.

Figura 1. Storia naturale della steatosi epatica non alcolica



Nei pazienti con steatosi epatica è presente uno stato di insulino-resistenza la cui patogenesi, a tutt'oggi non completamente chiarita, è multifattoriale e presumibilmente consegue ad un alterato equilibrio tra fattori genetici e ambientali. Diverse evidenze suggeriscono che peptidi e citochine giocano un ruolo chiave nella genesi della resistenza all'insulina, quasi sempre accompagnata da steatosi, e che lo stress ossidativo, facilitato dall'accumulo di grassi negli epatociti, sia alla base del danno cellulare, questo ultimo anche mediato dalle citochine la cui sintesi è indotta dallo stress ossidativo stesso. Tutto ciò si realizza con l'attivazione di geni coinvolti nell'infiammazione e nella fibrosi, entrambi processi determinanti nell'evoluzione da steatosi a steatoepatite. I fattori condizionanti l'evoluzione da steatosi a steatoepatite sono a tutt'oggi ignoti, ma si ritiene che il background genetico e l'entità delle alterazioni metaboliche (severità dell'insulino-resistenza) modulino la suscettibilità a sviluppare una malattia più o meno severa.

L'elevata concentrazione di acidi grassi liberi comporta una loro aumentata ossidazione: alla perossidazione lipidica fa seguito un'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). L'aumentata produzione di ROS causa un danno mitocondriale cui consegue un'ulteriore produzione di ROS, danno alla catena respiratoria con ridotta disponibilità di ATP, innesco della sintesi di una serie di mediatori tra cui TNF-alfa, TGF-beta (da cui attivazione delle cellule stellate, le principali cellule effettrici della fibrosi), IL-8 e ligando per il FAS, e deplezione dei normali sistemi antiossidanti presenti negli epatociti. Tutto ciò rende l'epatocita steatosico molto vulnerabile a qualsiasi altro evento irritativo, che se adeguato può trasformare la steatosi in steatoepatite. Il ruolo di ormoni prodotti dal tessuto adiposo quali leptina, adi-

ponectina e resistina nella patogenesi del danno epatico nell'uomo è ancora controverso. D'altra parte la dimostrazione di casi di NASH in gruppi familiari suggerisce una predisposizione genetica a questa patologia.

E' recente l'osservazione che pazienti con cirrosi criptogenetiche, che non hanno più evidenza di steatosi epatica, hanno elevata prevalenza delle alterazioni metaboliche associate alla NAFLD. Inoltre è stato dimostrato che se questi pazienti sono sottoposti a trapianto epatico hanno un elevato rischio di sviluppare steatosi epatica e le complicanze associate ad essa. Un'ulteriore dimostrazione del ruolo delle alterazioni metaboliche nella patogenesi di questo tipo di cirrosi è l'elevata frequenza di diabete in questi pazienti come pure nei pazienti con cirrosi HCV correlata.

In conclusione, è probabile che nei prossimi anni assisteremo ad una netta prevalenza delle cirrosi epatiche su base metabolica e che anche in epatologia l'attenzione medica debba essere rivolta alla prevenzione e cura delle comuni alterazioni metaboliche responsabili delle epatopatie di questo millennio.

Bibliografia essenziale

- Brewer GJ, Askari FK. Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepatol.* 2005;42:513-21.
- Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:292-Dich.
- Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, S Q Yang. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:303-6.
- Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology.* 2004; 39:1647-54.
- Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2042-7.
- Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38:420-7.
- Kowdley KV. Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127: 579-86.
- Morrison ED, Brandhagen DJ, Phatak PD, et al. Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis. *Ann Intern Med.* 2003;138: 627-33.
- Olynyk JK, St Pierre TG, Britton RS, et al. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: A new role for magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2005;100:837-4.
- Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E. Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by posttransplant liver biopsy. *Transplant Proc.* 2004;36:2334-7.
- Wang XH, Cheng F, Zhang F, et al. Living-related liver transplantation for Wilson's disease. *Transpl Int.* 2005;18:651-6.