

One day-screening e trattamento della steatoepatite non alcolica nella popolazione bolognese

In tutto il mondo si osserva un costante, notevole incremento nel numero di pazienti che presentano una malattia epatica ad eziologia dismetabolica; stime recenti evidenziano che la patologia è presente in circa un decimo della popolazione generale e che la mortalità per cause dismetaboliche è destinata a raddoppiare nel prossimo decennio. Inoltre, le patologie epatiche sono associate a considerevoli comorbidità, che vanno dal peggioramento della qualità di vita alle note complicanze della malattia avanzata, quali l'insufficienza epatica, il sanguinamento da varici, l'ascite, l'encefalopatia ed il carcinoma epatocellulare.¹

Una delle maggiori cause dell'aumento della mortalità da causa epatica è la ben nota "pandemia dell'obesità", che predispone alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD).^{2,3} La NAFLD è caratterizzata da un ampio spettro fenotipico che va dall'isolato accumulo di grasso epatico (steatosi) all'accumulo di grasso epatico associato ad infiammazione (steatoepatite non alcolica, NASH) e, infine, alla progressione verso la fibrosi/cirrosi e potenzialmente all'epatocarcinoma, in assenza di un eccessivo consumo alcolico.⁴ La NAFLD è fortemente associata alla Sindrome Metabolica (SM), avente come componenti appunto obesità, diabete mellito di tipo 2 (DM) e dislipidemia.⁴⁻⁶ Con il diffondersi di uno stile di vita sempre più sedentario ed il cambiamento delle abitudini alimentari, la prevalenza della NAFLD ha subito un drammatico aumento in concomitanza con l'endemia rapidamente progressiva di obesità e T2DM in adulti e bambini.

Nonostante il variare delle stime, uno studio europeo di larga scala ha evidenziato la presenza della NAFLD nel 94% dei pazienti obesi (BMI >30 kg/m²), nel 67% dei pazienti in sovrappeso (BMI >25 kg/m²), e nel 10-20% dei pazienti normopeso.⁵ La prevalenza generale di NAFLD nel DM, invece, si aggira tra il 40-70%.⁵

La NAFLD è diventata quindi una delle principali preoccupazioni nella pratica clinica quotidiana di internisti, gastro-epatologi ed endocrinologi, in considerazione della sua potenziale progressione verso la malattia epatica avanzata e delle complicanze di tipo metabolico,^{4,7} che faranno della NASH la principale indicazione eziologica per il trapianto di fegato nell'arco di un decennio. Da sottolineare, inoltre, come crescenti evidenze cliniche ed epidemiologiche mostrino che la NAFLD non comporta soltanto un'aumentata mortalità da causa epatica, ma anche un aumentato rischio di cardiopatia ischemica e stroke fatale e non fatale.^{5,8}

La NAFLD è caratterizzata da una sostanziale variabilità in termini di severità e tasso di progressione: anche se gran parte della popolazione è a rischio, soltanto una minoranza è colpita dalle comorbidità ad essa collegate.^{5,9}

I pazienti affetti da NASH hanno un rischio aumentato di sviluppare complicanze legate alla malattia epatica rispetto ai pazienti con steatosi semplice (NAFL). Tuttavia, i fattori che determinano la progressione verso la NASH e le sue fasi successive non sono chiari e gli stadi della malattia possono essere differenziati solo mediante biopsia epatica, una procedura ovviamente non idonea ad essere diffusamente utilizzata come strumento di screening.^{6,7} La sfida chiave consiste nel comprendere i fattori biologici ed ambientali che comportano la variabilità tra pazienti nell'ambito della NAFLD; queste conoscenze devono essere impiegate per sviluppare metodi efficaci per la diagnosi, la stratificazione del rischio (ad es. NAFLD vs NASH) e la terapia, cosicché il trattamento possa essere indirizzato a coloro che sono a maggior rischio.¹⁰

Le evidenze attuali suggeriscono che la patogenesi è guidata da una combinazione di fattori genetici/epigenetici^{11,12} che interagiscono con il microbioma intestinale e con fattori nutrizionali.² La transizione da NAFL a NASH e lo stadio della fibrosi sono discriminanti importanti tra una prognosi relativamente benigna ed un aumentato rischio di morbidità/mortalità.^{2,10} La biopsia epatica rimane il "gold standard" diagnostico, ma è una metodica invasiva, con un rischio di complicanze basso ma significativo, richiede notevoli risorse, ed è suscettibile di errori di campionamento.¹²

Test invasivi non sono utilizzabili al di fuori dell'ambito specialistico e sono particolarmente inadatti quando la popolazione "a rischio" è di grandi dimensioni.^{13,14} La combinazione di test non invasivi (biomarker sierici e tecniche di elastometria epato-splenica) ci permette oggi di stratificare al meglio questi pazienti.¹⁵⁻¹⁷

Nel 2019 è stato pubblicato da Srivastava il primo lavoro sulla valutazione dei risultati di un modello che si avvale della combinazione di più test, adottato in Inghilterra e sviluppato con l'obiettivo di migliorare il *referral* dei pazienti ai medici specialisti epatologi. Il modello, applicato ad oltre 3000 pazienti che avevano un rialzo delle transaminasi con o senza evidenza ecografica di steatosi epatica, in cui erano state escluse altre cause di epatopatia cronica (incluso il consumo alcolico), prevedeva due nodi decisionali. Il primo consisteva nel calcolo dello score "FIB-4", un semplice indice di fibrosi epatica; se FIB-4 < 1.3 il paziente veniva considerato a basso rischio di fibrosi avanzata, e veniva trattato solamente per le comorbidità metaboliche (calo ponderale). Se FIB-4 > 3.25, il paziente era considerato ad alta probabilità di fibrosi severa, pertanto inviato allo Specialista Epatologo. Se il risultato era compreso tra 1.3 e 3.25, il paziente veniva invitato a

sottoporsi ad un secondo test (elastometria epatica o un secondo biomarker). Sull base del risultato, il paziente veniva considerato ad alto o basso rischio ed avviato, in quest'ultimo caso, alla gestione dello specialista.¹⁸

Presso la SSD Nutrizione Clinica e Metabolismo - Centro Regionale di Riferimento per Insufficienza Intestinale Cronica Benigna (Dir. Prof. Loris Pironi) dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, è stato creato un programma di screening della epatopatia, rivolto ai pazienti con caratteristiche della SM, di rapido accesso e facile esecuzione. Il nostro progetto di One day-screening, prenotabile telefonicamente allo 051.2143277, in definitiva, si propone di rilevare la NASH complicata da fibrosi epatica, in un modo semplice, rapido e professionale. Nel sospetto di malattia epatica, utilizzando i parametri classici della SM, in una sola giornata vengono compiuti tutti gli accertamenti anamnestici, clinici, biochimici e di immagine (elastometria epatica) che possono definitivamente condurre a documentare o ad escludere un rischio di fibrosi avanzata. Il Progetto è stato reso possibile grazie al generoso contributo ricevuto dalla Fondazione Cassa di Risparmio in Bologna, che ha cofinanziato l'acquisto del FibroScan 630 Expert attraverso il "Bando Alta Tecnologia 2020". Uno speciale ringraziamento va all'Associazione Ricerca e Assistenza in Epatologia (ARiAE) che ha contribuito attivamente alla prosecuzione dello studio, mediante il finanziamento di una Borsa di Studio annuale per biologo.

Lucia Brodosi

Ricercatore a Tempo Determinato tipo A

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

SSD Nutrizione Clinica e Metabolismo - Centro Regionale di Riferimento per Insufficienza Intestinale Cronica Benigna (Dir.Prof.Pironi)

IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Via Albertoni, 15, Bologna-Italia

Bibliografia

1. Williams R, Aspinall R, Bellis M, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 2014;xx:yy-zz.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
3. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
4. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-44.
5. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13:511-31.
6. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005;42:987-1000.
7. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of medicine* 2011;43:617-49.
8. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
9. Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ* 2011;343:d3897.
10. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
11. Zeybel M, Hardy T, Wong YK, et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response. *Nature Medicine* 2012;18:1369-77.
12. Anstee QM, Day CP. The genetics of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:645-55.
13. Ravaioli F, Anstee QM. Editorial: collagen proportionate area as a prognostic indicator in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Jun;49(11):1452–4.
14. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012;56:1751-9.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
16. Ravaioli F, Montagnani M, Lisotti A, Festi D, Mazzella G, Azzaroli F. Noninvasive assessment of portal hypertension in advanced chronic liver disease: An update. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Jun 7;2018:1–11.
17. Dyson JK, McPherson S, Anstee QM. Non-alcoholic fatty liver disease: non-invasive investigation and risk stratification. *J Clin Pathol* 2013;66:1033-45.

18. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, Trembling P, Parkes J, Rodger A, Suri D, Thorburn D, Sennett K, Morgan S, Tsochatzis EA, Rosenberg W. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2019;71:371-8.