

LA STEATOEPATITE NON ALCOLICA.
CENNI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI.

Clara Balsano^{1,2,3,°}, Edison Mici³

*¹Laboratorio di Epatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi de L'Aquila*

²Laboratorio di Patologie dello Sviluppo, IRCCS SR Pisana, Roma

*³Laboratorio di Virologia e Oncologia Molecolare, Fondazione Andrea Cesalpino,
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

°Autore responsabile dei rapporti con la rivista:

Prof.ssa Clara Balsano.

V.le del Policlinico n. 155

Tel: +39 06 49975144-40

Fax: +39 06 49975145

E-mail: clara.balsano@uniroma1.it

LA STEATOEPATITE NON ALCOLICA.
CENNI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI.

LA STEATOEPATITE NON ALCOLICA.

CENNI DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI.

Definizione e caratteristiche epidemiologiche

La NASH è stata descritta per la prima volta da Peters e coll., nel 1975, in un gruppo di pazienti obesi destinati ad un intervento chirurgico di bypass digiuno-ileale, ma solo nel 1980 Ludwig e coll. coniarono il termine di steatoepatite non alcolica^{1,2}. La steatoepatite non alcolica (NASH) è una epatopatia cronica di recente definizione che si inserisce nel quadro più ampio della steatosi epatica non alcolica (NAFLD). La NAFLD sta emergendo come il più comune tra i disturbi cronici del fegato; nel mondo occidentale, infatti, è presente in una percentuale di pazienti che va dal 10 al 24% della popolazione generale³. Questo quadro clinico, proprio di pazienti che non fanno abuso di alcol (>20g/die nelle donne e >30g/die negli uomini), è stato riportato essere presente nel 57.5-74% degli adulti obesi^{4,5} e nel 22.5-52.8% dei bambini obesi⁶.

La distinzione tra NASH e NAFLD è cruciale dato che la prima è una patologia epatica progressiva, mentre la seconda generalmente ha una prognosi benigna. La NASH rappresenta, quindi, la forma aggressiva e potenzialmente evolutiva della NAFLD, in quanto, la semplice steatosi epatica macrovescicolare (NAFLD) può evolvere fino allo sviluppo di una cirrosi o addirittura di un epatocarcinoma. La NASH è presente nel 18.5% dei soggetti obesi (vs. 2.7% negli individui magri) e nel 50% dei soggetti gravemente obesi (BMI>35) con diabete^{7,8}.

Fisiopatologia

La patogenesi della NASH è caratterizzata fondamentalmente da due eventi distinti⁹: un primo momento caratterizzato, soprattutto, dalla presenza di insulino-resistenza con relativo accumulo di trigliceridi nel citoplasma degli epatociti (steatosi); un secondo momento caratterizzato dalla progressione del danno epatico causato, essenzialmente, dall'eccessiva produzione di radicali

liberi dell'ossigeno (ROS). I ROS causano perossidazione lipidica, produzione di alcune citochine (TNF-alpha, TGF-beta, IL-8) e di Fas ligando, determinando così lo sviluppo del quadro istopatologico della NASH caratterizzato da: infiammazione, fibrosi e morte cellulare (Fig. 1).

Figura 1

Manifestazioni cliniche

La maggior parte dei soggetti con NASH non ha segni o sintomi clinici di malattia epatica al momento della diagnosi, sebbene alcuni pazienti accusino astenia, malessere generale e distensione addominale. L'epatomegalia è l'unico dato presente all'esame obiettivo.

La NASH è sempre associata ad insulino-resistenza (HOMA-IR)* e spesso alla sindrome metabolica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la sindrome metabolica come ridotta tolleranza agli idrati di carbonio o insulino-resistenza e/o diabete mellito in associazione a due o più dei seguenti parametri: ipertensione arteriosa; valori elevati dei trigliceridi (>150mg/dL); bassi valori di colesterolo HDL (maschi < 35mg/dL e per le femmine < 39mg/dL); BMI > 30kg/m² e/o microalbuminuria.

Spesso le uniche alterazioni di laboratorio riscontrate nei pazienti con NASH sono valori moderatamente elevati delle transaminasi (mai superiori a due o tre volte la norma). Nelle prime fasi della NASH il rapporto AST/ALT di solito è < 1, il valore di questo rapporto aumenta man mano che la fibrosi avanza, diventando, talvolta, ≥ 1; va sottolineato che questa indicazione diagnostica perde significato nei pazienti cirrotici¹⁰.

I valori della ferritinemia sono spesso aumentati (20%-50% dei pazienti) e si può riscontrare un'alta saturazione della transferrina (>55%) nel 5%-10% dei pazienti^{10,11}.

Diagnosi

Da quanto detto si evince che la diagnosi di NASH può essere ipotizzata sulla scorta del riscontro, spesso occasionale, di un aumento delle transaminasi. e sull'evidenza di steatosi epatica agli esami radiologici (ecografia, TC, RM) in assenza di una sintomatologia soggettiva.

All'ecografia epatica (sensività del 89% e specificità del 93%) appare un aumento diffuso dell'ecogenicità, tipico della steatosi, una. L'unica tecnica diagnostica che può quantizzare il grado di steatosi epatica è la spettroscopia RM^{12,13}.

La biopsia epatica, dopo aver escluso le altre cause di steatosi, rimane il “gold standard” per la diagnosi differenziale fra NAFLD e NASH (Tabella 1). La biopsia epatica, oltre ad essere l'esame più sensibile e specifico nel fornire informazioni prognostiche, è anche utile nel determinare l'efficacia della terapia.

Tabella 1

Altre cause di steatosi epatica			
Nutrizionali	Farmacologiche	Metaboliche o Genetiche	Altro
Malnutrizione proteino-calorica	Glucocorticoidi	Lipodistrofia	Malattie infiammatorie intestinali
Nutrizione parenterale totale	Estrogeni sintetici	Disbetalipoproteinemia	Diverticolosi dell'intestino tenue
Rapida perdita di peso	Aspirina	Accumulo di esteri del colesterolo	Infezione da HIV
Chirurgia gastrointestinale per obesità	Calcioantagonisti	Insufficienza epatica acuta in gravidanza	Epatotossine ambientali
	Amiodarone		Fosforo
	Tamoxifene		Derivati del petrolio
	Tetraciclina		Tossine fungine
	Metrotrexate		Solventi organici
	Acido valproico		
	Cocaina		
	Agenti antivirali		
	Zidovudina		
	Didanosina		

Adattato da: Adams et al. Nonalcoholic fatty liver disease. CMAJ 2005;172(7):899-905

*(HOMA-IR= glicemia in mg/dl x (insulinemia / 22,5) / 18)

Nei soggetti affetti da NASH si osserva un quadro istologico simile a quello documentato nei pazienti affetti da epatite alcolica caratterizzato dalla presenza di steatosi macrovesicolare predominante nella zona 3 in associazione con “balloning” dei epatociti, infiltrato infiammatorio misto (mono-polimorfonucleato) e necrosi focale (spotty), nuclei di glicogeno, sostanza ialina di Mallory e fibrosi (Fig. 2).

Figura 2

Terapia

Il trattamento deve avere il duplice scopo di ridurre il rischio cardiovascolare, tipico dei pazienti con sindrome metabolica, e di prevenire la progressione della NASH e le complicazioni ad essa associate. Purtroppo la maggior parte degli studi clinici condotti fino ad ora non sono né controllati, né randomizzati; inoltre, talvolta, mancano anche i riscontri istologici pre e post-terapia.

Dieta ed esercizio fisico

Il primo approccio terapeutico deve essere mirato a modificare lo stile di vita con una particolare attenzione alla riduzione del peso. La perdita di peso e l'esercizio fisico (almeno 30' al dì per almeno 5 giorni a settimana) migliorano l'insulino-resistenza. Il paziente affetto da NASH deve essere sottoposto ad un regime dietetico votato ad ottenere un progressivo calo ponderale (circa il 10% in un periodo di 6 mesi). Va sottolineato che la perdita di peso repentina può essere dannosa in quanto sebbene è possibile ottenere in questo modo un miglioramento del grado di steatosi epatica, paradossalmente, nel 24% dei pazienti, si osserva un incremento degli indici di flogosi e fibrosi ¹⁴.

Trattamento farmacologico dell'insulino-resistenza

Per il trattamento della NASH di particolare interesse sono i farmaci che migliorano l'insulino-resistenza quali: la metformina ed i tiazolidinedioni. La metformina riduce la produzione epatica di glucosio e indirizza gli acidi grassi verso la beta-ossidazione mitocondriale piuttosto che alla produzione di trigliceridi, riducendo l'iperinsulinemia e migliorando l'insulina resistenza epatica senza nessun rischio di ipoglicemia. E' stato dimostrato che la terapia con metformina (850mg x 2/die per 24 settimane) associata ad una dieta ipocalorica ed ipolipidica migliora l'attività necro-infiammatoria epatica¹⁵.

I tiazolidinedioni migliorano l'insulino-resistenza promuovendo l'utilizzo del glucosio a livello muscolare e diminuendo la produzione epatica di glucosio tramite l'attivazione del loro

recettore specifico: il peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma). La terapia con rosiglitazone (4 mg x 2/die per 48 settimane) o pioglitazone (30 mg/die per 48 settimane), entrambi attivatori del PPAR-gamma, ha comportato una diminuzione dell'insulino-resistenza e un miglioramento del quadro istologico epatico. Il limite di questi farmaci è la loro potenziale epatotossicità, quindi non vanno somministrati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica^{16,17}.

Vitamina E

L'uso della vitamina E (alfa-tocoferolo) permette un miglioramento delle alterazioni biochimiche ed istologiche nei pazienti con NASH. La terapia combinata con vitamina E 1000 UI e Vitamina C 1000 mg al giorno per 6 mesi ha determinato un miglioramento della fibrosi ma non dell'attività necro-infiammatoria nei pazienti con NASH¹⁸.

Acido ursodesossicolico

L'acido ursodesossicolico agisce tramite diversi meccanismi d'azione che ne giustificano l'uso nella NASH: azione idrofila la quale comporta la dislocazione dei sali biliari idrofobi tossici, azione immunomodulatoria e proprietà citoprotettive. Una dose orale di 13-15mg/die per 12 mesi è stata dimostrata efficace nel migliorare le alterazioni biochimiche e la steatosi^{19,20}.

Altri farmaci

Studi clinici non controllati su pazienti dislipidemici affetti da NASH e trattati con un vasodilatatore periferico e inibitore del TNF-alfa la pentossifillina (1.600 mg/die per 12 mesi) e con atorvastatina (10 mg/die per 6 mesi) hanno evidenziato una riduzione delle transaminasi senza un evidente corrispettivo miglioramento del quadro istologico^{21,22}. Uno studio pilota ha messo in luce l'efficacia della betaina (un metabolita della colina, 1/2 bustina x 2/die per 12 mesi) nel trattamento

della NASH²³. I sartanici (antagonisti per il recettore dell'angiotensina II) hanno dimostrato di avere una certa efficacia sia sui valori delle transaminasi che sul quadro istologico²⁴.

E' importante sottolineare che, vista la mancanza di una concreta evidenza scientifica, attualmente la terapia farmacologica, in pazienti affetti da NASH, va considerata solo nell'ambito di trial clinici.

Bibliografia

1. Peters RL, Gay Y, Reynolds TB. Post-jejunoileal bypass hepatic disease. Its similarity to alcoholic hepatic disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 1975; 63: 318-331.
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ, Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul; 55:434-8.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
4. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27:142-9.
5. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
6. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
7. Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Pathos Annu* 1989;24 Pt 1:275-302.
8. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
9. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-5.
10. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
11. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179-87.

12. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S , Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991;43:26-31.
13. Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:281-5.
14. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol.* 1991; 12:224-9.
15. Uygun A, Kadayifci A, Isik At, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:537– 44.
16. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology.* 2003; 38:1008-17.
17. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 39:188-96.
18. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-90
19. Laurin J, Lindor K, Crippin J, Gossard A, Gores G, Ludwig J, Rakela J, McGill D: Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 23:1464–1467, 1996
20. Lindor KD, Kowdley K, Heathcote E, Harrison M, Jorgensen R, Angulo P, Lymp J, Burgart L, Colin P: Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 39:770–778, 2004
21. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:2365-8.

22. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17:713-8.
23. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:2711-7.
24. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 40:1222-5.