

Atti di Convegni

CIRROSI EPATICA: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI E DIAGNOSTICI

M. MENGOLI, G. ZANGHIERI, A. GANDOLFI*, S. TOLOMELLI

Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale San Sebastiano - Correggio - AUSL di Reggio E.
*Medico di Medicina Generale AUSL di Reggio E. - Distretto di Correggio

INTRODUZIONE

Negli ultimi 10 anni il capitolo delle epatiti croniche è stato quasi completamente riscritto.

La classica suddivisione in forme di epatite cronica persistente e attiva è stata abbandonata a favore di una terminologia basata su criteri eziologici (1-3); la valutazione istologica è attualmente fondata su parametri semi-quantitativi che definiscono un sistema di "scoring" incentrato su stadio (fibrosi) e grado (attività infiammatoria e necrosi) di malattia (4-6).

La cirrosi epatica, che spesso si associa ad epatite cronica al momento del primo riscontro istologico o nella quale l'epatite cronica può progressivamente evolvere nel tempo, è sempre stata considerata una condizione irreversibile, caratterizzata da fibrosi diffusa e rigenerazione nodulare con conseguente sovvertimento strutturale della normale architettura del fegato.

Negli ultimi mesi numerosi lavori apparsi nella letteratura scientifica internazionale hanno messo in subbuglio il mondo dell'epatologia: dati provenienti da ricerche di laboratorio e studi clinici sembrano dimostrare che fibrosi e cirrosi del fegato sono processi bidirezionali e potenzialmente reversibili (7-8).

La maggior parte di queste evidenze in campo clinico sono derivate da trials clinici controllati sulla terapia antivirale nelle infezioni croniche da virus dell'epatite C (HCV), che rappresenta attualmente, a livello mondiale, il maggior agente causale di epatiti croniche, cirrosi e di conseguente indicazione al trapianto di fegato.

ASPETTI EZIOLOGICI ED EPIDEMIOLOGICI

L'eziologia delle epatiti croniche e delle cirrosi in Italia è completamente cambiata negli ultimi anni.

Studi multicentrici coordinati dall'AISF (Associazione Italiana Studio Fegato) alla fine degli anni '70 dimostravano una netta prevalenza di forme da virus dell'epatite B (HBV), oltre il 60% della casistica, con coinfezione da virus dell'epatite Delta (HDV) in un ulteriore 15% dei casi.

Alla fine degli anni '80 i casi da HBV e HDV erano dimezzati mentre prevalevano, oltre il 42% della casistica, le forme criptogenetiche.

L'identificazione dell'HCV non solo ha permesso di classificare correttamente i casi precedentemente indeterminati ma anche di stabilire che esso è, in tutte le casistiche più recenti, il fattore eziologico principale delle cirrosi in Italia.

Nello studio di De Bac e coll. del 1994 (9), relativo a 1829 pazienti cirrotici, l'HCV rappresentava l'agente causale in quasi il 70% dei casi, come forma isolata (47,7%) o in associazione all'alcool (21,2%).

Atti del corso di aggiornamento "Management della cirrosi epatica e delle sue complicanze" - 21 Ottobre 2003 - Correggio.

Uno studio multicentrico italiano del 2001-2002 non ancora pubblicato (2185 casi di cirrosi su una casistica complessiva di quasi 10.000 pazienti) ha confermato come il virus C sia responsabile di oltre i 2/3 dei casi (51% da solo, 16% in associazione ad alcol).

Questo ed altri dati dimostrano come vi sia una netta riduzione dei casi incidenti sia da HBV che da HCV mentre sono in aumento i casi alcol-correlati.

Dall'esame dei più recenti dati epidemiologici disponibili si può quindi concludere che nella nostra nazione HCV e Alcol, come agenti singoli o associati fra loro, sono responsabili di oltre 3/4 delle cirrosi epatiche dell'adulto.

DIAGNOSI

La maggioranza dei pazienti con cirrosi che giungono alla nostra osservazione presentano un quadro clinicamente/ultrasonograficamente evidente per cui l'inquadramento diagnostico, eziologico ed anche una valutazione prognostica sono possibili con indagini semplici.

Anamnesi ed esame obiettivo accurati mantengono tuttora un'importanza fondamentale; ad essi si assoceranno esami ematochimici semplici (AST, ALT, PT, pseudocolinesterasi, Albumina, Protidogramma ELF, GGT, ALP, Bilirubina totale e diretta, Emocromo, Ferritina) markers virologici (HbsAg/Ab e Anti-HCV) ed un esame ecografico.

Solo in una piccola parte della casistica, per lo più nelle prime fasi dell'inquadramento diagnostico o nelle fasi più avanzate del follow-up, potrà risultare necessaria l'esecuzione di esami bioumorali più complessi e mirati, TC addominale, biopsia epatica eco-assistita, eco-guidata o, talora, in laparoscopia, gastroscopia ecc.

Negli ultimi 3 anni si è acceso un vivace dibattito riguardo alla possibilità che indici non invasivi e semplici possano predire fibrosi e cirrosi nei pazienti con epatite cronica da HCV; o, in altri termini, se il monitoraggio invasivo e non invasivo della fibrosi epatica indotta da HCV siano alternativi o complementari. Allargando ulteriormente il discorso alcuni autori si sono chiesti se oggi la biopsia epatica sia ancora da fare e sempre nelle epatopatie croniche da HCV.

Alcuni lavori apparsi recentemente in letteratura (10-12) hanno il pregio di proporre esami veramente semplici, sempre disponibili in ogni paziente epatopatico (ad es. solo transaminasi e piastrine negli studi di Pohl e coll. e

Wai e coll.) per predire il grado di fibrosi nei soggetti con infezione cronica da HCV; questo renderebbe inutile, secondo gli autori delle ricerche, il ricorso alla biopsia epatica in un'elevata percentuale di casi.

Lo studio di Forns e coll. (11) propone una formula matematica con età del paziente, conta piastrinica, gamma-GT e colesterolemia che sarebbe in grado di identificare i casi senza significativa fibrosi, permettendo di evitare la biopsia epatica in oltre un terzo dei pazienti con epatite cronica da HCV.

Maggiori perplessità ha suscitato il lavoro retrospettivo di Poynard e coll. (13) che hanno proposto l'utilizzo di due kit di esami ematochimici Fibrotest (FT) e Actitest (AT) come markers surrogati rispettivamente di fibrosi e di attività necro-infiammatoria.

I dubbi derivano sia dal fatto che questi kit comprendono esami non comunemente utilizzati nella routine epatologica (alfa-2-macroglobulina, aptoglobina, apolipoproteina A1) sia dal rischio, ben sottolineato in un editoriale di *Hepatology* (14), che questi presunti tests di fibrosi epatica abbiano risentito del cosiddetto "rush per la commercializzazione" prima che fosse possibile una loro rigorosa validazione scientifica. L'autore dell'editoriale conclude che, sebbene siamo di fronte a dei buoni inizi nel nostro cammino di ricerca di markers surrogati di fibrosi epatica, per il momento l'ago della bilancia resta a favore dell'esame istologico rispetto agli esami ematici. La biopsia epatica rimane certamente a tutt'oggi il "gold-standard" per le decisioni cliniche e terapeutiche nelle epatopatie croniche ma dobbiamo tenere ben presenti i limiti che anche questa metodica invasiva presenta.

In primo luogo una biopsia epatica con singolo prelievo è in grado di definire correttamente lo stadio di fibrosi e/o la presenza di cirrosi in circa l'80% dei casi; per migliorare l'accuratezza diagnostica sono stati proposti l'aumento del numero di prelievi e l'uso di aghi di più grosso calibro (15G) che, però, fanno salire significativamente i rischi della manovra.

La resa diagnostica di questa indagine rimane gravata da importanti limiti di riproducibilità intra ed inter-osservatore nonostante siano stati fatti notevoli sforzi per arrivare ad un linguaggio anatomo-patologico comune che definisca e quantifichi la fibrosi (Staging) e l'attività necro-infiammatoria (Grading) (4-6).

Molto utilizzato per la valutazione della fibrosi nelle epatiti croniche da HCV è oggi lo score METAVIR (6) di cui è riportata una rappresentazione schematica, con indicazione dei tempi medi di evoluzione da uno stadio al suc-

cessivo in assenza di terapia, nella Tabella 1.

La biopsia epatica rimane un esame fortemente operatorio dipendente che risente molto dell'esperienza dell'istopatologo ed è tuttora gravata da circa il 20% di possibilità di errore nella stadiazione della fibrosi epatica.

Alla luce anche di queste considerazioni, sebbene tutte le linee guida sul trattamento delle epatiti croniche da HCV attribuiscono alla valutazione del grado istologico di attività e di fibrosi un valore fondamentale nell'indicazione alla terapia, molti autori ritengono che sia ormai venuto il momento di avviare al trattamento antivirale di combinazione tutti i pazienti con genotipo HCV favorevole (2,3), soprattutto se giovani, senza procedere ad accertamento biotico preliminare.

L'ecografia è l'esame strumentale di primo livello, irrinunciabile in tutti i pazienti con epatopatia cronica, in base al quale impostare eventuali successivi approfondimenti o conferme con altre metodiche più costose e/o invasive, che risultano necessarie in un numero limitato di casi.

L'esame ecografico, completato con studio Doppler, pulsato e color, fornisce una serie di informazioni fondamentali per la valutazione dei pazienti epatopatici; in particolare riguardo a dimensioni, caratteristiche ecostrutturali, superficie e margini del fegato, eventuale presenza di lesioni focali e di segni di ipertensione portale.

Nelle cirrosi avanzate, soprattutto se scompensate, la diagnosi ecografia non presenta difficoltà, mentre, nelle forme iniziali, i parametri predittivi più indicativi sono rappresentati dalla irregolarità dei margini del fegato e dalla riduzione della velocità del flusso portale (15).

Le più moderne apparecchiature TAC con tecnologia spirale multistrato consentono uno studio molto accurato del fegato in tempi molto brevi; vi è inoltre la possibilità di eseguire ricostruzioni tridimensionali di superficie, angiografiche ecc.

Nelle epatopatie diffuse, nonostante l'elevatissimo grado di accuratezza diagnostica raggiunto dall'esame TC, il ricorso a questa indagine è raramente necessario.

Nell'anno corrente alcune pubblicazioni apparse in letteratura hanno rilanciato un vecchio tema: la superiorità della laparoscopia (o meglio della minilaparoscopia) rispetto alla biopsia epatica percutanea nella diagnosi di cirrosi ed in particolare della cirrosi nelle fasi iniziali, Child A (16).

L'occhio dell'endoscopista si è confermato superiore a quello dell'anatomo patologo (17) come già risultava evidente in una casistica personale di oltre 20 anni or sono

TABELLA 1

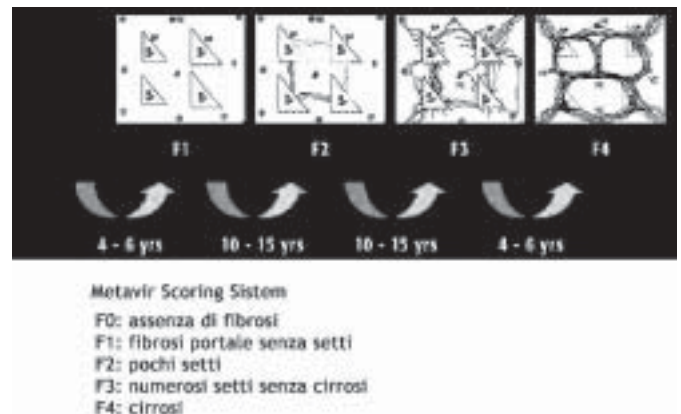


TABELLA 2

Punteggio di Child - Pugh			
per valutazione e prognostica della cirrosi			
	1 punto	2 punti	3 punti
Bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
T. di Quick	>70%	40-70%	<40%
opp. INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascite	Assente	Lieve	Severa
Encefalopatia	Assente	1-2	3-4

Classe A: 5-6 Classe B: da 7 a 9 Classe C: da 10 a 15

(18); ma, oggi come allora, il quesito principale rimane quante volte questa elevata sensibilità nella diagnosi di una cirrosi Child A abbia una concreta utilità clinica nel modificare il nostro comportamento terapeutico nel singolo paziente.

Per la valutazione prognostica della cirrosi in ambito clinico la classificazione più antica, ma ancor oggi più usata, è quella proposta da Child e Turcotte quasi 40 anni or sono e modificata da Pugh e coll. nel 1973 (Tabella 2). Fra i principali limiti di questa classificazione vi sono l'impossibilità di separare in modo corretto pazienti con prognosi assai diverse, soprattutto nell'ambito della classe C (gradi C lievi rispetto a C severi) ed il fatto di non comprendere fra i parametri di valutazione la funzionalità renale che è un sensibile predittore indipendente di sopravvivenza nei pazienti con malattia epatica avanzata.

Per quanto riguarda infine gli score prognostici per i casi in lista d'attesa per trapianto di fegato del tutto recentemente la classificazione UNOS, che teneva conto del Child-Pugh e delle complicanze della cirrosi, è stata sostituita dallo score continuo di gravità noto come MELD (Mayo model for End-stage Liver Disease) e PELD per i casi pediatrici (19).

Il MELD è costruito con una formula che prende in considerazione solo 3 variabili: INR, bilirubina totale e creatinina.

I punteggi variano da 1 a 40 con significato di gravità clinica crescente e con necessità di ricertificazione ogni settimana per punteggi > o uguali a 25, ogni mese per punteggi compresi fra 19 e 24 e ogni tre mesi per score compreso tra 12 e 18.

Il calcolo del punteggio MELD può essere facilmente ottenuto collegandosi al sito www.unos.org.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ludwig J. *The nomenclature of chronic active hepatitis: an obituary*. Gastroenterology 1993;105:274-8.
- 2) Zetterman RK. *Chronic hepatitis: is persistent, active or just chronic?* Am J Gastroenterol 1993;88:1-2.
- 3) Ludwig J. *Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party*. WCOG, Los Angeles 1994. Am J Gastroenterol 1994;89:S177-81.
- 4) Knodell KG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N et al. *Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981;1:431-5.
- 5) Ishak KG. *Chronic hepatitis: morphology and nomenclature*. Mod Pathol 1994;7:690-713.
- 6) Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C*. Hepatology 1996;24:289-93.
- 7) Iredale JP. *Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments*. BMJ 2003;327:143-7.
- 8) Arthur MJP. *Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C*. Gastroenterology 2002;122:1525-8.
- 9) De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. *Pathogenetic factors in cirrhosis with and without carcinoma: a multicenter italian study*. Hepatology 1994;20:1225-30.
- 10) Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. *Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection*. Am J Gastroenterol 2001;96:3142-6.
- 11) Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E et al. *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. Hepatology 2002;36:986-92.
- 12) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok ASF. *A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2003;38:518-26.
- 13) Poynard T, Mc Hutchinson J, Manns M, Albrecht J. *Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomised trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin*. Hepatology 2003;38:481-92.
- 14) Afdhal NH. *Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?* Hepatology 2003;37:972-4.
- 15) Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A et al. *What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy*. J Hepatol 1997;27:979-85.
- 16) Helmreich-Becker I, Schirmacher P, Denzer U, Hensel A, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. *Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis: superiority in patients with Child-Pugh A and macronodular disease*. Endoscopy 2003; 35: 55-60.
- 17) Manns MP, Schneider A, Meier PN. *Minilaparoscopy for early diagnosis of cirrhosis: is the endoscopist's eye better than the histopathologist's?* Endoscopy 2003; 35: 74-5.
- 18) Manenti F, Mengoli M, Bosi R, Ferrari A. *Valutazione critica del ruolo della laparoscopia nelle malattie del fegato*. Rec Progr Med 1982; 73: 349-58.
- 19) Forman LM, Lucey MR. *Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD*. Hepatology 2001; 33: 473-5.

Corrispondenza a:

Dott Marco Mengoli

Unità Operativa di Medicina Interna

Ospedale San Sebastiano

Correggio – AUSL di Reggio Emilia