



# Transaminasi elevate e fegato grasso: casi clinici

Dr.med. Lorenzo Magenta  
Vice Direttore Epatocentro Ticino

**17° corso di aggiornamento  
per il medico di base**

Mercato coperto Giubiasco  
26.09.2019

# Uomo del 1969, in buona salute

- Primo controllo dal curante (precedente controllo 3-4 anni prima da collega ora in pensione):
  - GOT 58 U/l (VN 8-38)
  - GPT 96 U/l (VN 4-44)
  - GGT 103 U/l (VN 16-73)
  - Ferritina 611 µg/l (VN 30-400)
  - HbA1c 5.8% (VN 4 - 6%)
- **Consumo alcolico:** max 4 bicchieri di vino/birra alla settimana (più sostenuto in gioventù)
- **Obesità (BMI 35 Kg/m<sup>2</sup>)**
- **ITA trattata**
- **Dislipidemia lieve non trattata**



# Altri accertamenti

- **Anamnesi dettagliata:** padre non alcolista morto di tumore epatico (non sicuro se primitivo o secondario)
- **Sonografia:** steatosi epatica marcata; non lesioni focali o segni di cirrosi e/o ipertensione portale
- **Saturazione transferrina** nella norma -> esclude la classica emocromatosi genetica
- **Sierologia epatiti virali (B, C, E)** negativa



- 1) Necessità di ulteriori accertamenti?**
- 2) Quadro clinico potenzialmente serio?**
- 3) Invio allo specialista epatologo?**

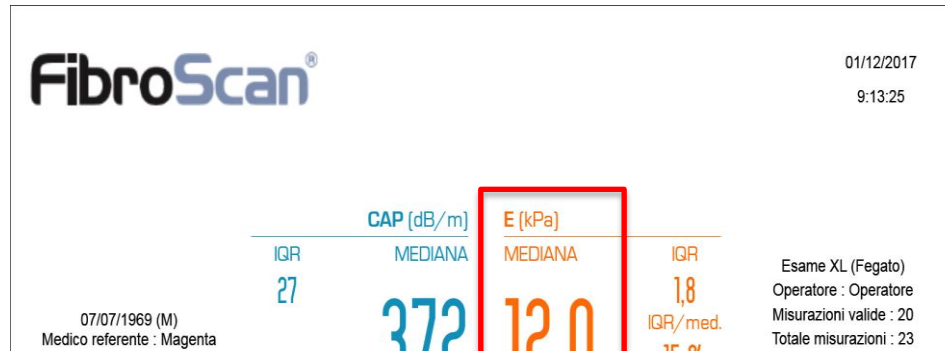


# Inviato per approfondimento all'Epatocentro

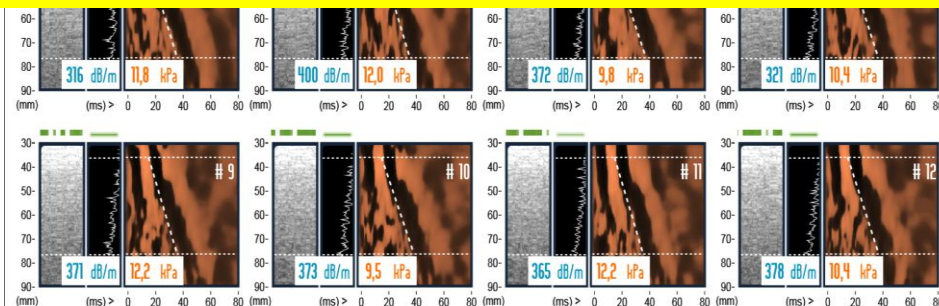
- **Screening epatologico** per escludere epatopatie virali, metaboliche e autoimmuni e restringere il campo ad una malattia da fegato grasso e/o una epatopatia alcolica
- **Fibroscan** per valutare con buona approssimazione il grado di fibrosi e/o la presenza di una cirrosi (sonda XL per pazienti obesi)
- **Test genetico** per mutazioni causative di NAFLD/NASH
- **Eventuale biopsia epatica diagnostica** se dubbio di fibrosi avanzata o cirrosi / necessità di conferma istologica della diagnosi



# Fibroscan: F3/F4 (fibrosi avanzata/cirrosi)



**Test genetico fortemente suggestivo per NAFLD/NASH (omozigote PNPLA3 ed eterozigote TM6SF2)**



Commenti :


FibroScan 530 Compact (SN:F80368) - Probe XL (SN:93008) - 2.0.6

FibroScan® è un dispositivo medico dedicato all'assistenza dei pazienti affetti da malattie croniche del fegato. Le misurazioni devono essere effettuate da un operatore certificato. I risultati ottenuti devono essere interpretati da un medico specialista delle malattie del fegato, in funzione del contesto della malattia e tenendo conto del numero di misurazioni valide e della loro dispersione. Le sonde devono essere calibrate secondo le raccomandazioni del fabbricante.

**echosens™**



# Biopsia epatica conferma NASH e fibrosi

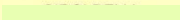



 **Patologia Clinica**  
Via in Selva 24  
6601 Locarno 1  
Tel: 091 816 07 11  
Fax: 091 816 07 19  
www.ti.ch/icp

**Citologia Clinica**  
Via A. Franzoni 45  
6601 Locarno 1  
Tel: 091 816 08 91  
Fax: 091 816 08 99  
www.ti.ch/icp

*copie in cartello* **B17-20998**


Locarno, 09.10.2017, MZ/MG


**Istituto cantonale di patologia**  
**6601 Locarno 1**

**Cognome :**   
**Nome:**   
**Data di nascita:**   
**Indirizzo:** 

**DR. MAGENTA LORENZO**  
EPATOCENTRO - VIA SOLDINO 5  
6900 LUGANO

**Prelievo:** 02.10.2017  
**Accettazione:** 05.10.2017  
**Originale a:**  
DR. GUIDICELLI MORENO

 **CHOP Code:** 89.82

**POSTA ENTRATA IL:**  
10 OTT. 2017  
SIG. 14 OTT. 2017 DATA  
SCANSIONE: 

**Notizie cliniche:**  
Epatopatia citolitica: GPT 110U/l, GOT 85U/l con gGT94U/l il 23.08.2017. Adipositas: BMI 38.7Kg/m.  
Fibroscan con fibrosi F4. Sospetto NAFLD/NASH.

**Diagnosi/Valutazione:**

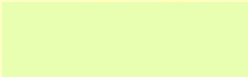
**Agobiopsia, fegato:**  
- steatosi moderata macro- e microvescicolare (40%);  
- steatoepatite;  
- fibrosi perisinusoidale in sede centrolobulare e periportale con focalmente setti fibrosi completi.

**SAF score: S2, A3, F3.**

**Materiale inviato:**  
1) Agobiopsia, fegato

**Descrizione macroscopica:**  
Prelievi filiformi ocrei della lunghezza complessiva di 2 cm.  
(RU/BS)

**Descrizione microscopica/analisi complementari:**  
Frustoli biopici costituiti da tessuto epatico e in parte da tessuto adiposo con stravasi ematici. I frustoli epatici mostrano contorno irregolare. Si attesta la presenza di perlomeno dieci campi portalici che presentano alterazioni flogistiche di tipo linfocitico con minimo interessamento dell'interfaccia. Presenza di steatosi macro e microvescicolare moderata (40%), prevalentemente in sede centro lobulare. Si notano infiltrati flogistici in sede intralobulare come pure fenomeni di regressione balloniforme di epatociti. Alle colorazioni speciali non si evidenzia ferro tingibile. Presenza percontro di fibrosi perisinusoidale in sede centrolobulare e periportale con setti fibrosi focalmente completi. Nessun aumento delle plasmacellule (CD38) e nessuna significativa proliferazione dutturale (CK7).

 **Pagina 1/2**







# Introduzione



# Quali sono le possibili cause di transaminite?

Disease	Noninvasive Test*	Prevalence†	
		Among Patients with Liver Enzyme Abnormalities (Study)‡	Among Patients Undergoing Biopsy after Negative Preliminary Evaluation
		<i>percent</i>	
NAFLD	Ultrasonography	41	75.7
Alcoholic liver disease	History	13.5	1.9
Hepatitis C	Hepatitis C antibody, confirmed with PCR	7.0	0
Drug-induced liver injury	History — diagnosis by exclusion	4.4 (Van Ness and Diehl <sup>65</sup> )	4.7
Hemochromatosis	Transferrin saturation >45%, confirmed with genotyping for hemochromatosis	2.8 (Van Ness and Diehl <sup>65</sup> )	0.5
Autoimmune hepatitis	Antinuclear antibody, anti-smooth-muscle antibody, IgG levels	1.8 (Adams et al. <sup>66</sup> )	1.8
Hepatitis B	Hepatitis B surface antigen with PCR	0.96	0
Primary biliary cholangitis	Antimitochondrial antibody	0.2	1.2
Primary sclerosing cholangitis	MRCP	0.2	1.1
Wilson's disease	Ceruloplasmin <20 mg/dl, confirmed with urine copper evaluation	0.16 (Tapper et al. <sup>67</sup> )	0
Alpha-1 antitrypsin deficiency	Alpha-1 antitrypsin level <80 mg/dl and confirmatory phenotype (e.g., PiZZ)	0.16 (Tapper et al. <sup>68</sup> )	0



# NAFLD/NASH: definizione

- **NAFLD** (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
  - Alterazioni istologiche epatiche (reversibili) caratterizzate da un iperaccumulo di grasso negli epatociti
  - Assenza di consumo OH significativo e/o cause secondarie di epatopatia/steatosi
- **Steatosi**: accumulo intracellulare di trigliceridi > 5%
- **NASH** (Non-Alcoholic Steato Hepatitis)
  - Forma più severa di epatopatia con necroinfiammazione e degenerazione balloniforme degli epatociti all'istologia
  - Possibile evoluzione in fibrosi, cirrosi ed HCC



# Cause secondarie di steatosi

- **Alcool !!!!** (> 30 gr/di per uomini, >20 gr/di per donne)
- Medicamenti: steroidi, amiodarone, tamoxifen, metotrexate, valproato, antiretrovirali x HIV
- Disordini rari del metabolismo lipidico: dis- $\beta$ -lipoproteinemia, iperlipemia combinata familiare, lipodistrofia congenita
- Alimentare: iperalimentazione parenterale, chirurgia bariatrica, malnutrizione, celiachia
- Altre malattie del fegato: epatite C (gen 3), M. Wilson
- Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS)



# Eziologia NAFLD/NASH

- Patologia complessa e multifattoriale -> insorgenza e severità determinate da **combinazione di fattori genetici e ambientali**
- **Espressione epatica della sindrome metabolica** (obesità viscerale/intolleranza glucidica/DM2/dislipidemia/ITA) e nello stesso tempo promotore della stessa.....
- Il progressivo e ubiquitario cambiamento dello **stile di vita** e delle **abitudini alimentari** degli ultimi decenni ha notevolmente influenzato l'epidemiologia della NAFLD



Diehl AM et al. NEJM 2017  
Bugianesi E et al. Recenti Prog med 2016



# Rilevanza clinica

- NAFLD: principale causa di alterazione transaminasi/GGT nel mondo occidentale in adulti, bambini e adolescenti
- NASH: nei prossimi 5-10 anni -> **causa principale di cirrosi ed HCC** (e quindi di trapianto epatico) nei paesi industrializzati
- NAFLD è un fattore di rischio indipendente di **malattia cardiovascolare e complicanze dismetaboliche**
- Alta prevalenza NAFLD nella popolazione generale e potenziali conseguenze cliniche -> **precoce identificazione dei soggetti ad alto rischio** di progressione fibrotica e complicanze epatiche od extraepatiche







**Epidemiologia**



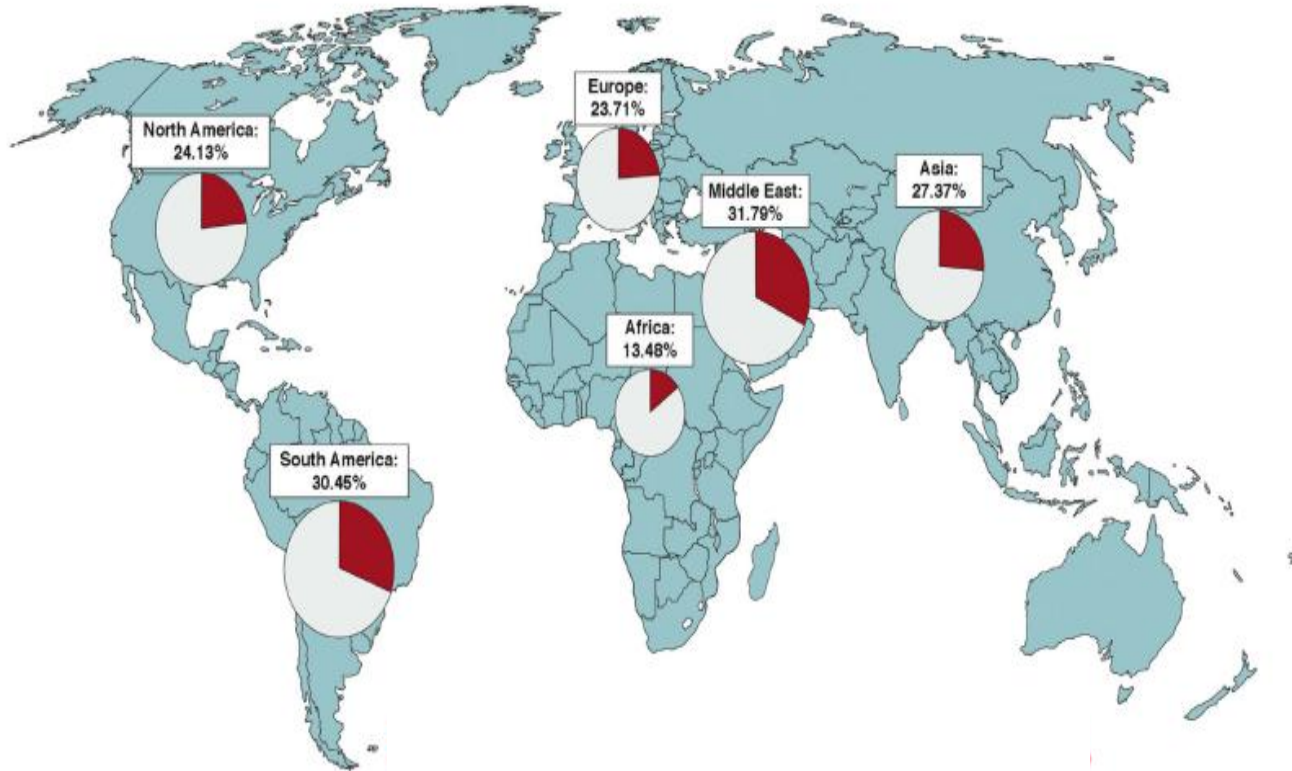
# Epidemiologia

- **Prevalenza mondiale di NAFLD tra gli adulti è intorno al 25% (range 17-46% nei paesi occidentali)**
- **Prevalenza globale di NASH: 20%** degli individui con NAFLD ma può arrivare al **50% nei gruppi a rischio** (spt obesi e diabetici)
- Si stima che il **2% della popolazione USA** adulta svilupperà una **cirrosi NASH-correlata** nel corso della vita
- Allarme nella **popolazione pediatrica USA** (ma anche in Europa) con prevalenza di NAFLD + ALT aumentate nel 22% dei caucasici e nel 36% degli ispanici nelle scuole USA nello studio CATCH



# Prevalenza mondiale di NAFLD

**Prevalenza globale di sovrappeso e obesità: 39%**



**Prevalenza globale di NAFLD: 25%**

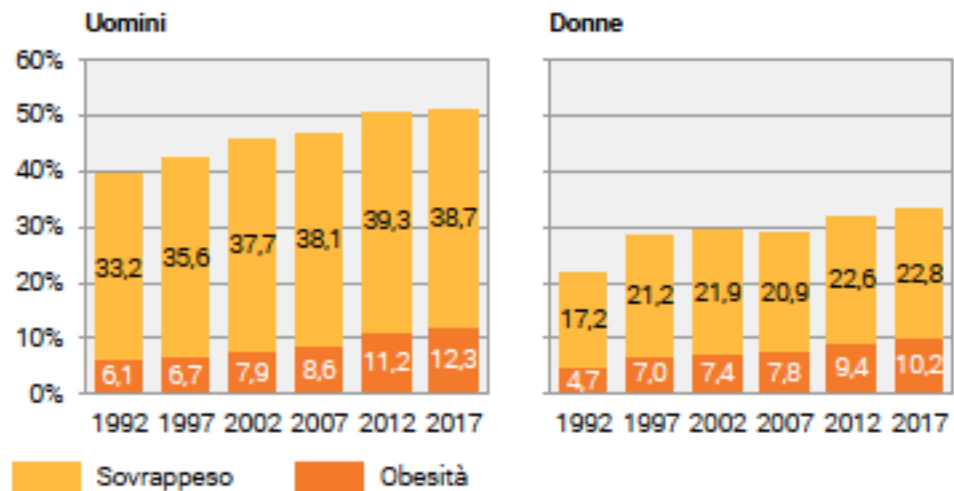


# E in Svizzera?

- Il 42% degli adulti è sovrappeso/obeso
- L' 11% degli adulti è obeso
- Il 17% dei bambini/adolescenti è sovrappeso/obeso

## Sovrappeso e obesità

Popolazione di 15 anni e più che vive in un'economia domestica



Fonte: UST - Indagine sulla salute in Svizzera (ISS)

© UST 2018







Genetica



# Genetica

- Progressi degli ultimi anni sono derivati da studi di GWAS (genome-wide association study) per identificare polimorfismi associati alla NAFLD
- Polimorfismi dei geni **PNPLA3** (patatin-like phospholipase domain-containing 3) e **TM6SF2** (transmembrane 6 superfamily member 2) -> **fattori genetici principali di NAFLD/NASH** (indip. da BMI e diabete)
- L'identificazione di tali varianti genetiche ha permesso lo sviluppo di **test genetici** di screening che **Epatocentro ha sviluppato in associazione a Synlab** -> selezione di soggetti a rischio di malattia avanzata/HCC



# Fattori genetici coinvolti (ad oggi....)

Genetic variant	Consequences
<b>PNPLA3</b> I148M (Adiponutrin)	The presence of this polymorphism is associated with an <b>increased risk of liver steatosis, non- alcoholic and alcoholic steatohepatitis</b> . The risk to develop <b>liver cirrosis and liver cancer</b> is also increased as well as the risk of developing <b>diabetes mellitus type 2</b> .
<b>TM6SF2</b> E167K	The presence of this polymorphism is associated with an <b>increased risk of liver steatosis, non- alcoholic and alcoholic steatohepatitis</b> . The risk to develop <b>liver cirrosis and liver cancer</b> is also increased.
<b>MBOAT7</b> rs641738	The presence of this variant is linked to <b>steatosis</b> and the transfer of fatty acid between phospholipids and lysophospholipids results in <b>hepatic inflammation</b> .
<b>HSD17B13</b> rs72613567:TA	The presence of this splice variant of a gene involved in steroid metabolism (?) is <b>protective against the development of alcoholic and non-alcoholic liver disease</b>





# Effetto della variante PNPLA3 148M e rischio di HCC

Research Article



## Carriage of the *PNPLA3* rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma

Y.-L. Liu<sup>1</sup>, G.L. Patman<sup>2</sup>, J.B.S. Leathart<sup>1</sup>, A.-C. Piguet<sup>3</sup>, A.D. Burt<sup>1,†</sup>, J.-F. Dufour<sup>3</sup>, C.P. Day<sup>1</sup>, A.K. Daly<sup>1</sup>, H.L. Reeves<sup>2,\*.§</sup>, Q.M. Anstee<sup>1,‡</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cellular Medicine, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>2</sup>Northern Institute for Cancer Research, The Medical School, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; <sup>3</sup>University Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital Bern, Bern, Switzerland

- Genotipo PNPLA3 determinato in 100 individui caucasici con HCC NAFLD-correlato, 275 controlli con NAFLD senza HCC e 1476 individui senza NAFLD
- GC eterozigoti avevano rischio di HCC 2,5 volte maggiore mentre GG omozigoti **12-volte maggiore** rispetto ai non portatori della variante genetica



# Il rischio di HCC correlato a PNPLA3 è simile a quello correlato all'emocromatosi tipo I

Table 1. (A) Risk of liver disease or HCC in carriers of *PNPLA3* vs. *HFE* mutations. (B) Comparison of *PNPLA3* and *HFE* as genetic risk factors.

<b>A</b>	<i>PNPLA3</i> p.148M homozygosity	<i>HFE</i> p.282Y homozygosity
<b>Liver disease (in general)</b>		
Study design	Meta-analysis [8]	Meta-analysis [4]
N	5,100	36,620
OR for liver disease versus wild-type	3.3 (95% CI: 2.7-3.9)	3.9 (99% CI: 1.9-8.1)
<b>Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)</b>		
Study design	Meta-analysis [8]	Meta-analysis [4]
N	2,124	3,049
OR for NASH	3.5 (95% CI: 1.9-6.5)	10.0 (95% CI: 2.1-53.0)
<b>Hepatocellular carcinoma (HCC)</b>		
Study design	Case-control study [1]	Meta-analysis [4]
N cases/controls	100/1,576	320/1,939
OR for HCC	12.2 (95% CI: 6.9-21.6)	11.1 (95% CI: 3.7-34.5)
<b>B</b>		
	<i>PNPLA3</i> -associated steatohepatitis (PASH)	Hereditary haemochromatosis (HH)
Gene	<i>PNPLA3</i> = adiponutrin	<i>HFE</i> = human haemochromatosis protein
Mutation	p.1148M	p.C282Y
Risk allele frequency (Europe)	21-28%	2-8%
Cause of liver disease	Triglyceride overload	Iron overload
Increased risk for	Non-alcoholic steatosis and steatohepatitis Fibrosis/NASH-cirrhosis HCC	Non-alcoholic steatohepatitis Fibrosis/cirrhosis HCC
Environmental cofactor	Dietary overload	Secondary iron overload

CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; N, number; OR, odds ratio; p, protein. Risk allele frequencies according to <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.



# Test genetico: quando usarlo e quali conseguenze

- Pazienti magri e con steatosi (**Lean NASH**)
- Pazienti con cirrosi criptogenetica/HCC senza altri fattori di rischio

**Costo di 150-200 CHF**  
**Non coperto da cassa malati**

- Per motivare paziente ad intensificare gli sforzi per cambiare stile di vita, alimentazione o seguire terapie
- Stratificare il rischio futuro del singolo paziente -> puo' condizionare l'intensità del seguito clinico
- In futuro scegliere la terapia in funzione del genotipo presente (?)



# Donna del 1959

- Obesa (**BMI 32**), astemia, fumatrice (40 pack/years) con arteriopatia periferica, sindrome ansioso-depressiva, sindrome lombovertebrale
- Medico curante nel 08.2018 per persistente epatopatia e progressiva trombocitopenia aveva fatto eseguire biopsia epatica: **cirrosi epatica su NASH** (SAF score S1,A2,F4)
- Nel corso di ricovero riabilitativo nel 11.2018 per sindr lombo-vertebrale chiede nostra valutazione epatologica
- Escludevamo altre cause di epatopatia ed eseguivamo test genetico per NAFLD/NASH: **eterozigote per PNPLA3 e TM6SF2**



# Donna del 1959

- Prescrivevamo dieta specifica mirata alla perdita di peso, che però non è riuscita a seguire...
- Dal 03.2019 rapido **scompenso della cirrosi** (encefalopatia, ascite e sanguinamento varici) per cui è in valutazione per un trapianto epatico
- Una figlia del 1984 già da 2 anni seguita per transaminite di lunga data, con BMI 21.7 e senza fibrosi significativa (F0/F1). Test genetico suggestivo per NAFLD/NASH: **eterozigote TM6SF2 ed omozigote PNPLA3** -> possibile **“lean NASH”** con forte componente ereditaria
- Altra figlia del 1982, BMI di 19, test epatici normali, ma **stesso test genetico** molto suggestivo per NAFLD/NASH







Diagnosi



# Diagnosi di NAFLD

- Presenza di **steatosi e/o incremento ALT e GGT**  
NB: ALT e GGT non sempre correlano con severità danno epatico, talvolta significativo con test epatici nella norma
- Assenza di consumo OH significativo (< 30 gr OH al giorno per l'uomo e < 20 gr OH per le donne)
- Esclusione di altre cause di epatopatia (virale, metabolica o autoimmune) e/o di steatosi secondaria
- Obiettivo è identificare per tempo i soggetti a rischio di **progressione verso NASH e fibrosi** (spt età > 45 anni, obesità, DM2, sindrome metabolica)



# Altri test alterati?

- **Iperferritinemia** frequente, non associata ad aumento della saturazione della transferrina -> stato infiammatorio cronico subclinico e non reale iperaccumulo di ferro
- Spesso **profilo lipidico alterato** (aumento LDL / trigliceridi e bassi livelli di HDL)
- **Elevato rischio di diabete** associato alla NAFLD -> indagare anche metabolismo glucidico (glicemia, Hb glicata e se necessario HOMA score)



# NAFLD / NASH e diabete tipo II

Association between NAFLD/NASH and DM is bidirectional

## Diabetics have...

- Increased risk of dying from cirrhosis
- 3x risk of chronic liver disease, mostly NAFLD
- Increased risk of advanced liver disease
- Increased risk of NASH with family history of DM

## Those with NAFLD/NASH have...

- Approximately 4-fold increased risk of DM
- More than additive risk when added to other risks:
  - **Obesity, NAFLD, IR each: 2x risk of DM**
  - **All 3: 14x**

de Marco R, et al. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; Campbell PT et al. *Diabetes Care* 2012; Zoppini et al. *AJG* 2014; Balkau et al *BMC Gastro* 2010; Angulo, *Hepatology* 1999; Ratziu, *Gastroenterology* 2000; Loomba et al. *Hepatology* 2012; Kasturiratne et al. *JGK* 2013; Shibata et al. *Diabetes Care* 2007; Sung KC, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; Ekstedt et al *Hepatology* 2006

© 2016 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS  
WWW.AASLD.ORG

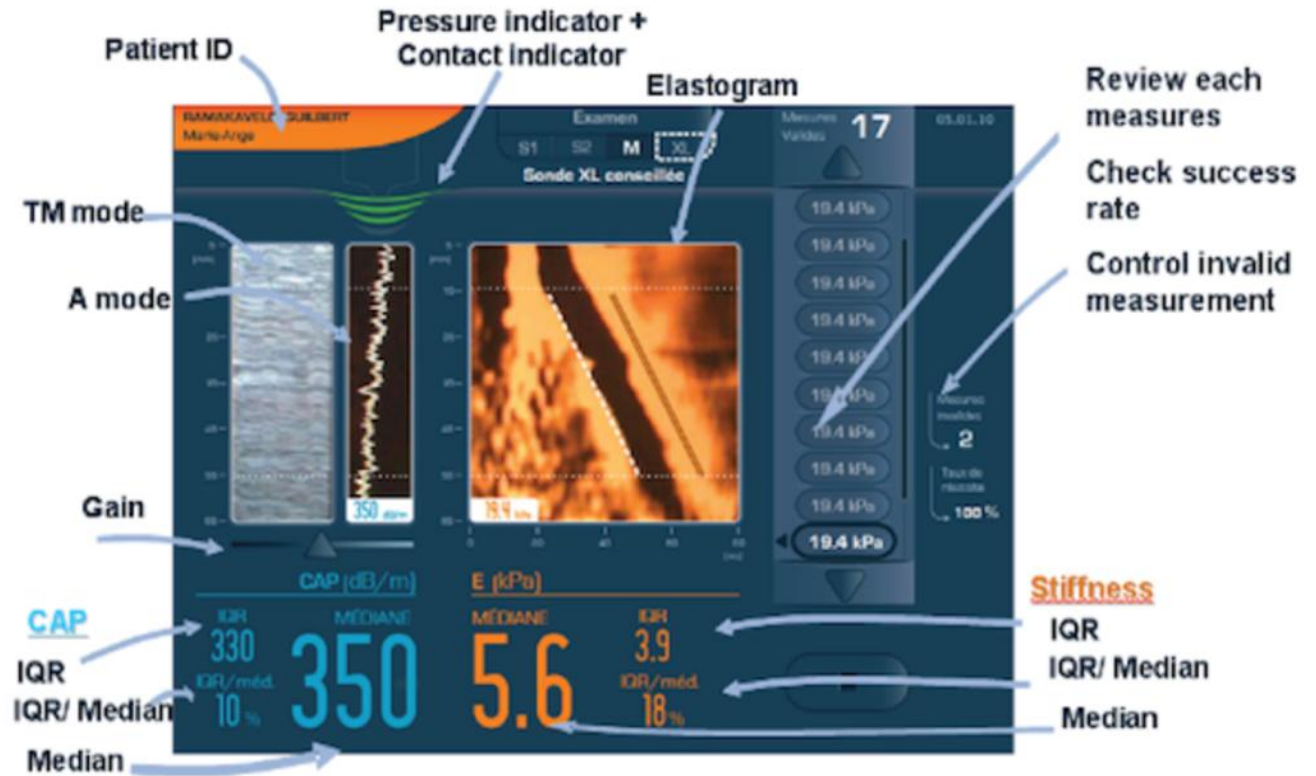


# Quali esami strumentali?

- **Sonografia addominale:** metodica piu' semplice per diagnosi e quantificazione della steatosi.  
Cave: variabilità inter-operatore e scarsa sensibilità nelle forme lievi (steatosi < 20-30% non viene detettata)
- **CAP** (*controlled attenuation parameter*): associato a Fibroscan di ultima generazione, test non invasivo che permette di quantificare il grado di steatosi
- **RMN** e RMN a spettroscopia fotonica: alternative molto piu' costose ma molto sensibili nell'identificare limitate quantità di trigliceridi intraparenchimali



# Nuove tecnologie: CAP ("Control Attenuation Parameter")



# Diagnosi di NASH

- La diagnosi di certezza di NASH richiede la **biopsia epatica** (che permette anche di detettare eventuali comorbidità epatiche e confermare grado di fibrosi)
- Solo se biopsia non è possibile (o per screenare pazienti da avviare a biopsia) -> **metodiche non invasive**
  - Elastografia epatica o fibroscan (difficile esecuzione nei pazienti obesi se non con **sonda XL**)
  - Alcuni score predittivi di fibrosi quali il NAFLD Fibrosis score, il FIB-4, l'APRI, etc.





# NAFLD fibrosis score e FIB-4

## NAFLD fibrosis score Online calculator

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(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years)

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10<sup>9</sup>/l)

Albumin (g/l)

**Score**

Original score

< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)  
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score  
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

BMI: body mass index  
IGF: impaired fasting glucose

•Entrambi hanno elevato valore predittivo negativo per escludere una fibrosi avanzata

•28% dei pazienti con NAFLD sono nella zona grigia



Services, Pathways and Resources

Practice Management

Education

Forum

News



## Fib-4 Calculator

Home > Fib-4 Calculator

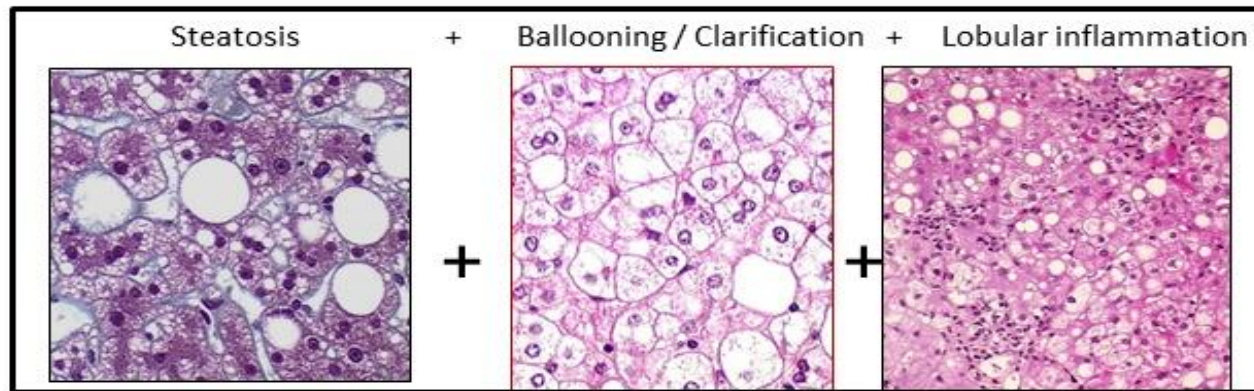
Subscribe to page updates

### Fib-4 Calculator

Age	ALT	AST	Platelets	FIB-4	
67	54	67	120	5.09	High risk of advanced fibrosis, refer to secondary care
Calculate FIB-4		Reset			



# La diagnosi di NASH rimane istologica!

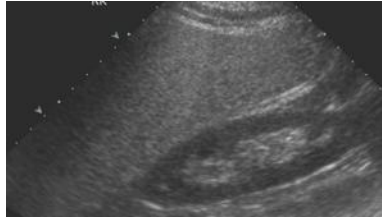


Esistono diversi sistemi classificativi istologici tra i quali il più usato è il **SAF score** (grado di steatosi, infiammazione e fibrosi)

Feature (grade range)	Grading criteria
S: Steatosis (from 0 to 3)	<5% (S0); 5 to 33% (S1); 33 to 66% (S2); >66% (S3)
A: Activity (from 0 to 4)	Activity: the sum of ballooning and lobular inflammation <u>Ballooning</u> : normal hepatocytes (grade 0), clusters of hepatocytes of normal size, but with a rounded shape and pale cytoplasm (grade 1); same as grade 1 with some enlarged hepatocytes, at least 2-fold that of normal cells (grade 2) <u>Lobular inflammation</u> : foci of 2 or more inflammatory cells within the lobule (0: none; 1: <2 foci per 20x; 2: >2 foci per 20x)
F: Fibrosis (from 0 to 4)	None (F0); perisinusoidal or portal fibrosis (F1); perisinusoidal and periportal fibrosis without bridging (F2), bridging fibrosis (F3); cirrhosis (F4)



# NAFLD: iter diagnostico



Fegato iperriflettente in ecografia o steatosi al CAP (+/- GPT o GGT alterate)

Quantificare consumo di OH, escludere forme secondarie

## Basso rischio

BMI < 30  
Età < 45 anni  
ITA e diabete assenti  
Fibroscan < 7 KPa

## Rischio intermedio

BMI > 30, età >45  
Plurimi elementi della sindr. met.  
Fibroscan 7-11 KPa

## Rischio alto

in aggiunta:  
Tc <150'000  
Fibroscan >11 KPa

Utile approfondire con **biopsia epatica**

Steatosi semplice

Steatoepatite F2

Steatoepatite F3-4



# NAFLD: Follow up

## Basso rischio

BMI < 30  
Età < 45 anni  
ITA e diabete assenti  
Fibroscan < 7 KPa

Steatosi semplice

## Rischio intermedio

BMI > 30, età >45  
Plurimi elementi della  
sindr. metabolica  
Fibroscan 7,5-11 KPa

Steatoepatite F2

## Rischio alto

in aggiunta:  
Tc <150'000  
Fibroscan >11 KPa

Steatoepatite F3-4

Genetica 0-1

Genetica  $\geq 2$

Ogni 2-3  
anni

Ogni 12  
mesi

Ogni 12  
mesi

Ogni 6  
mesi



Genetica: numero di alleli associati al NAFLD/NASH

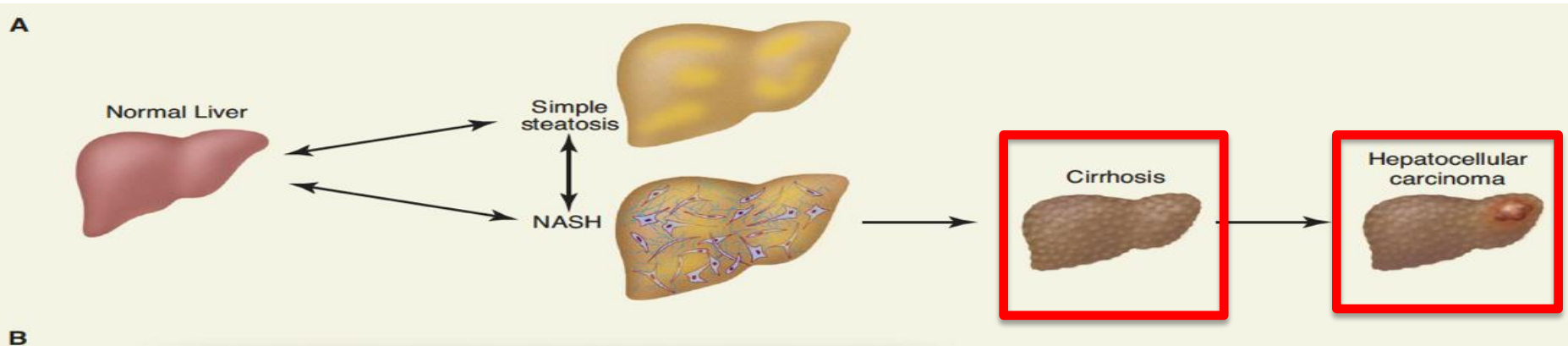


A low-angle photograph looking up at the intricate, bare branches of trees. The branches are dark and silhouetted against a bright, overcast sky. Some branches have small patches of snow or frost on them. The overall mood is cold and serene.

Complicanze

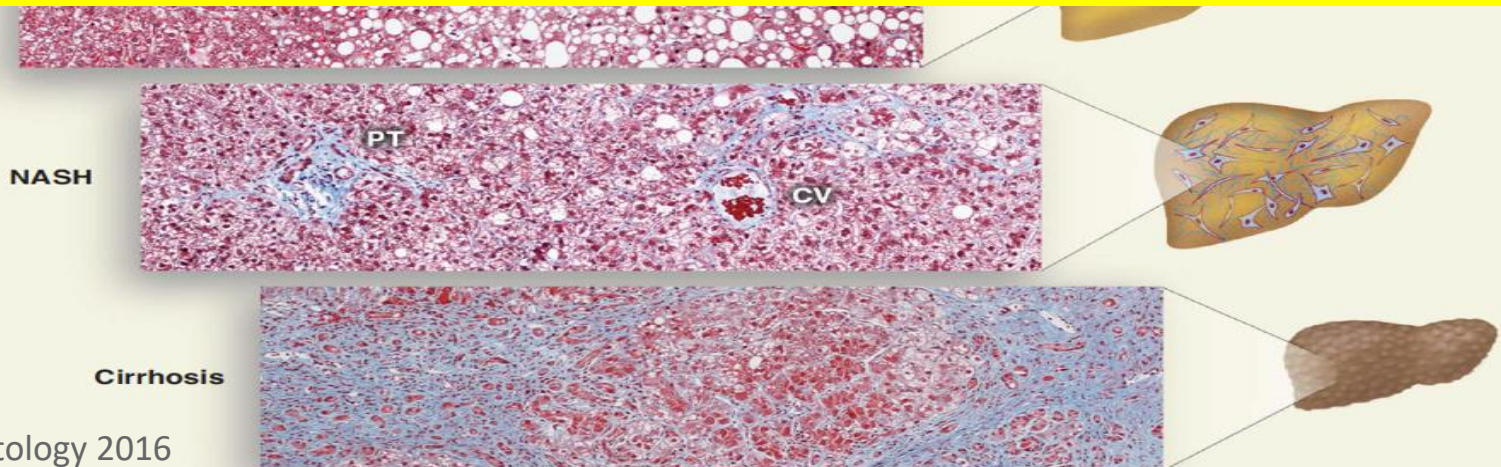


# Complicanze epatiche



**B**

**Mortalità per cause epatologiche 10 volte piu' alta rispetto a popolazione generale**



# Epatocarcinoma (HCC)

- NASH è il fattore eziologico della maggiorparte delle “cirrosi criptogenetiche” e dei relativi HCC
- NASH è oggi la 2<sup>a</sup> causa di trapianto in Europa per HCC
- HCC NASH-correlato insorge **nei pazienti cirrotici** (incidenza 1-2% annuo), ma anche meno frequentemente in quelli **non cirrotici** -> screening dell'HCC limitato a pz cirrotici comporta un ritardo di diagnosi in parte dei pazienti
- Obesità e DM2 -> sicuri fattori di rischio aggiuntivi per HCC
- Obesità durante l'infanzia aumenta rischio HCC in età adulta



# Uomo del 1942

- Sovrappeso (**BMI 28**), antecedenti di scarso rilievo (ITA, colecistectomia, calcoli renali), beve poco OH (max 4 bicch /settimana), ex fumatore (20 pack/years)
- Inviato all'EPT nel 10.2018 dal curante per lieve transaminite di lunga data e saltuario aumento GGT
- Screening epatologico negativo per epatopatie virali, metaboliche ed autoimmuni; steatosi epatica alla sonografia
- Fibroscan mostra F4 su una scala da 0 a 4 (15 Kpa) -> fibrosi molto avanzata/cirrosi
- Genetica per NAFLD/NASH fortemente positiva (**omozigote sia per PNPLA3 che per TM6SF2**)



# Uomo del 1942

- Biopsia epatica 11.2018: steatosi lieve (10%), epatociti con nuclei balloniformi, infiltrato flogistico periportale, fibrosi F3 -> **NASH** (SAF: S1,A3,F3)
- Prescritta dieta per steatosi -> perso 10 kg in un anno con normalizzazione BMI
- Arruolato in protocollo REGENERATE (studio di fase 3 per valutare efficacia e sicurezza acido obeticolico nella NASH)
- Alla sono semestrale del 07.2019 evidenza di lesione focale iperecogena di 1.5 cm non presente in precedenza -> alla RMN nodulo di 11 mm al S4 compatibile con HCC
- Il 17.9.19 eseguita termoablazione del piccolo nodulo di HCC (confermato da biopsia eseguita subito prima di ablazione)



# Hepatocellular Carcinomas in Patients With Metabolic Syndrome Often Develop Without Significant Liver Fibrosis: A Pathological Analysis

Valérie Paradis,<sup>1,5</sup> Stéphane Zalinski,<sup>2</sup> Emna Chelbi,<sup>1</sup> Nathalie Guedj,<sup>1,5</sup> Françoise Degos,<sup>2</sup> Valérie Vilgrain,<sup>3</sup>  
Pierre Bedossa,<sup>1,5</sup> and Jacques Belghiti<sup>4</sup>

Hepatology 2009;49:851-859



- 31 HCC with metabolic syndrome only
- HCC in liver without significant fibrosis (stage 0-2) is more common than HCC in cirrhosis (65% / 35%) to be compared with viral hepatitis (30% / 70%)
- Malignant degeneration of liver cell adenomas (telangiectatic adenomas), 5/31
- Well-differentiated HCC, large size



# Complicanze CV e renali

- Principale causa di morbidità/mortalità nei pazienti affetti da NAFLD -> **complicanze cardiovascolari** indipendenti da presenza di DM2 e altri classici fattori di rischio -> mortalità CV raddoppiata rispetto a popolazione generale
- **Trattamento aggressivo degli altri fattori di rischio CV** e screening cardiovascolare mirato e anticipato nei soggetti affetti da NAFLD
- Possibile sviluppo di un **danno renale cronico** (verosimilmente mediato dall'iperattivazione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone), la cui prevalenza non pare influenzata dalla presenza di ITA, DM2 e obesità





Terapia



# Terapia non farmacologica

- Non esistono farmaci registrati specificamente per il trattamento della NASH, ma molte nuove molecole sono in valutazione in studi multicentrici internazionali
- Cardine della terapia è non farmacologico: abolizione OH e **calo ponderale del 7-10%** del peso iniziale attraverso modifica dello stile di vita (dieta e attività fisica) -> migliora nettamente l'istologia epatica, riducendo anche rischio CV
- Trattamento dei disturbi metabolici concomitanti con statine, anti-ipertensivi e anti-diabetici (statine sembrano ridurre anche l'incidenza di HCC nei pazienti con NASH)



# Weight loss pyramid

**Target weight loss**

**Patients achieving**

**Weight Loss  $\geq 10\%$**

Fibrosis

**<10% in 1 year**

**Weight Loss  $\geq 7\%$**

NASH Resolution

**18% in 1 year**

**Weight Loss  $\geq 5\%$**

Ballooning / inflammation

**30% in 1 year**

**Weight Loss  $\geq 3\%$**

Steatosis

**43% in 1 year**



# Terapia farmacologica

- **Insulino-sensibilizzanti:**

- Glitazoni: **Pioglitazone** raccomandato dalle linee guida epatologiche per l'utilizzo nella NASH
- Agonisti del recettore GLP-1: **Liraglutide** approvata da Swissmedic anche per il trattamento dell'obesità in assenza di DM2; ha dimostrato un miglioramento del quadro istologico e della fibrosi nei pazienti con NASH

- **Antiossidanti:** la **vitamina E** ha dimostrato in studi randomizzati di migliorare la steatosi, l'infiammazione e la degenerazione balloniforme con risoluzione della NASH in una discreta percentuale dei casi





# PIVENS: Histologic Resolution of NASH at Wk 96 with Vitamin E vs Pioglitazone

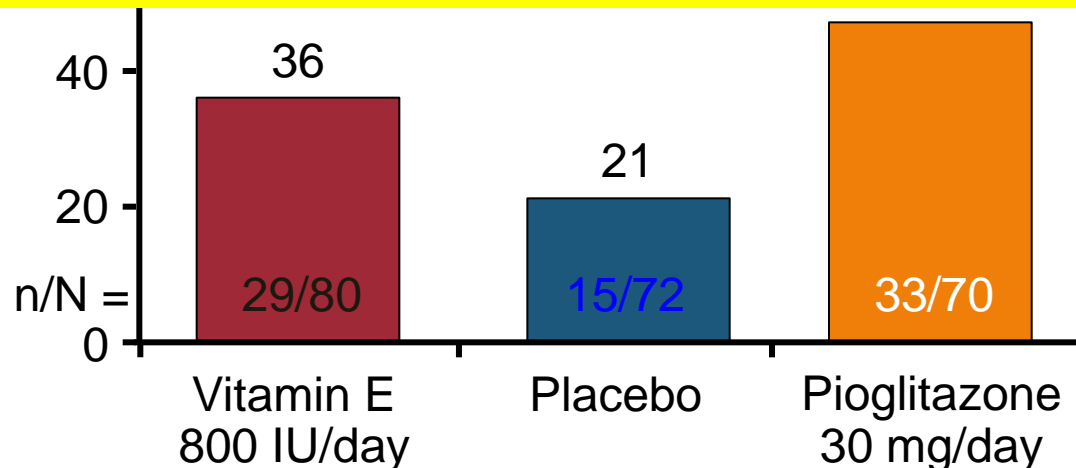
Double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III trial in adults with biopsy-proven NASH and no diabetes or cirrhosis (N = 247)

100 %

**Pioglitazone: problemi di safety e aumento di peso**

**Vitamina E: costo in Svizzera 24 volte > prezzo USA, non**

**rimborsato da cassa malati e alcuni dubbi sulla safety a lungo termine**

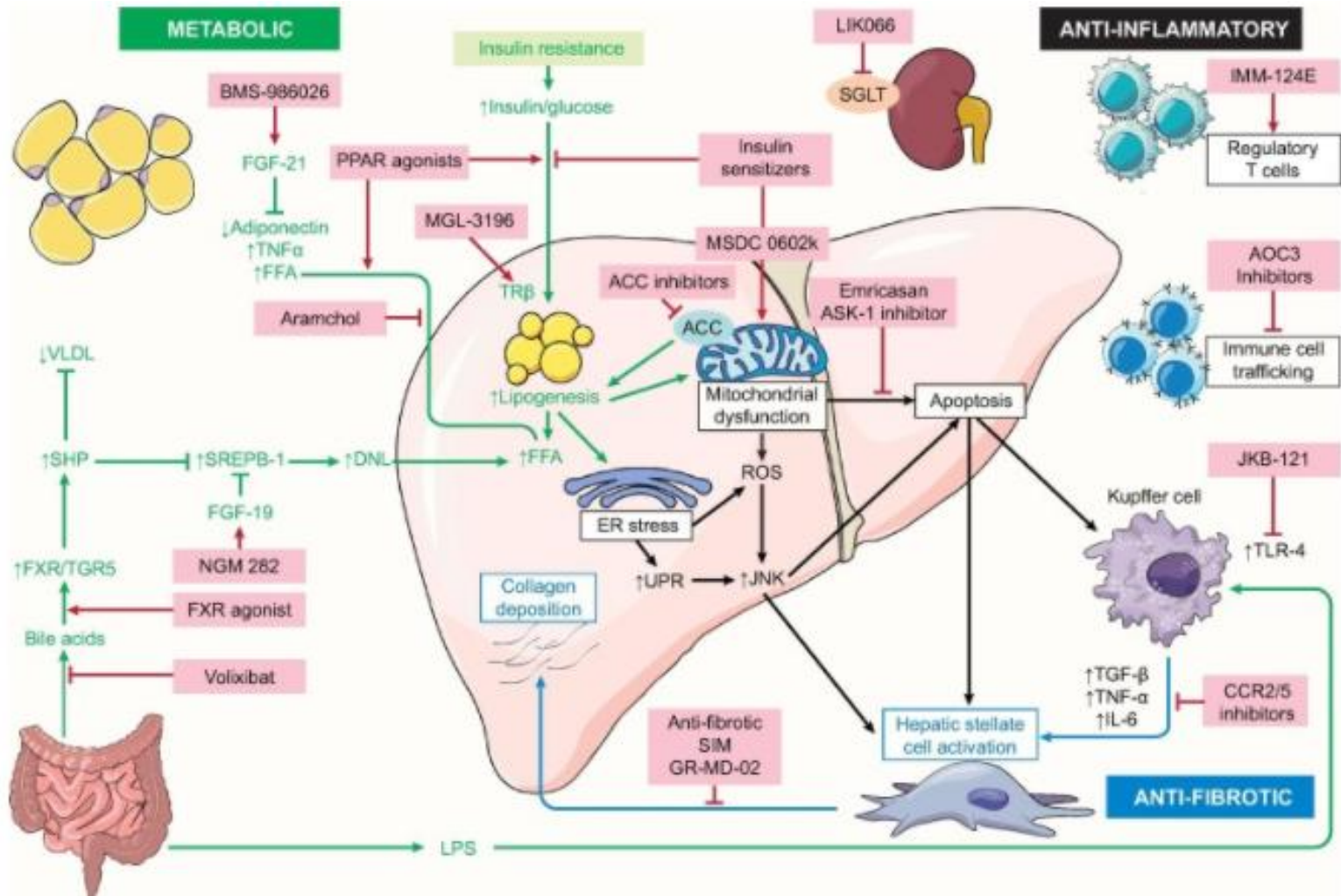


# Ulteriori approcci terapeutici

- **Acidi biliari:** l'**acido obeticolico** (OCA), agonista sintetico di FXR -> miglioramento istologico della NASH e azione positiva sul compenso glicemico, ma aumenta colesterolo LDL
- **Antifibrotici:** l'obiettivo è l'arresto della fibrinogenesi e la potenziale regressione della fibrosi. **Simtuzumab** e **Selonsertib** sono le molecole in fase più avanzata di studio
- **Chirurgia bariatrica:** in pazienti selezionati (obesità grave e senza comorbidità significative) è un'opzione terapeutica. Calo ponderale che ne consegue -> beneficio istologico prolungato in termini di riduzione di steatoepatite e fibrosi
- **Trapianto epatico:** cirrosi e HCC NASH-correlati sono sempre più frequenti indicazioni per il trapianto



# MOA of pharmacological treatments for NAFLD



# NASH: protocolli clinici in corso all'EPT

Farmaco	Nome Studio	Effetto	Ditta
Acido Obetocolico	Regenerate	FXR-agonista (epatoprotettore)	Intercept
<b>Studi con selonsertib interrotti precocemente per inefficacia...</b>			
Nidufexor	CLMB763X2201	FXR-agonista (epatoprotettore)	Novartis
Lanifibranor	Native	PPAR agonista (anti-fibrotico)	Inventiva
Tropifexor + cenicriviroc	Tandem	FXR-agonista + inibitore CCR2 e 5	Novartis
MGL-3196-11 (Resmetirom)	MAESTRO-NASH	Thyroid hormone receptor $\beta$ agonist	Madrigal Pharmaceuticals







# Conclusioni





# Take-home messages

- **Medico di famiglia** ha ruolo centrale per distinguere i pazienti con semplice steatosi epatica da quelli a rischio di NASH e progressione fibrotica da avviare allo specialista
- Il paziente con **steatosi ed alterazione dei test epatici** (soprattutto se > 45 anni, diabetico e obeso) è un paziente senz'altro a rischio di NASH/progressione fibrotica
- La NASH è una **condizione dinamica** che puo' regredire a steatosi semplice, restare stabile o progredire rapidamente verso la cirrosi -> necessaria sorveglianza spt della fibrosi
- Semplici test non invasivi quali il NAFLD fibrosis score e il FIB-4 (oppure un fibroscan) possono aiutare a selezionare i pazienti con progressione della fibrosi



# Take-home messages

- NAFLD/NASH pediatriche preoccupano molto per l'alta probabilità di future complicanze epatologiche e non... (diagnosticate cirrosi NASH-correlate in bambini di 8 anni)
- Epatologi stanno oggi seguendo solo i casi piu' severi (la punta dell'iceberg) -> la maggioranza dei pazienti sono visti dai curanti o da altri specialisti quali diabetologi e cardiologi (**NAFLD/NASH vengono sempre diagnosticate?**)
- Tener sempre presente che fino al **50% degli obesi e dei diabetici hanno una NASH....**
- Grandi speranze per il futuro (genetica, nuove molecole etc), ma per ora cardine della terapia è ottenere una **duratura perdita di peso** tramite dieta e attività fisica (+/- vit E)







Casi clinici

# Uomo del 1950

- Sovrappeso (**BMI 27**), diabetico, iperteso, astemio; pregresso melanoma cutaneo resecato nel 2006; transaminasi persistentemente e modicamente alterate
- Nel corso del follow-up per melanoma nell'11.2007 evidenza di lesione focale epatica. Resezione chirurgica segmento 2 -> a sorpresa istologia positiva per HCC....
- Biopsia epatica 11.2007: moderata steatosi (50%), fibrosi F2, non sicura steatoepatite (SAF score S2, A0, F2); screening negativo per epatopatie virali, metaboliche o autoimmuni
- Iniziata sorveglianza semestrale per HCC e vitamina E





# Uomo del 1950

- 03.2013: recidiva di HCC con resezione atipica S8 e S4
- 03.2016: **test genetico mostra forte predisposizione per NAFLD/NASH** (omozigote PNPLA3, eterozigote TM6SF2)
- 09.2016: insorgenza di piccola nuova lesione focale sospetta per recidiva HCC
- 15.03.2017 trapianto epatico con **diagnosi istologica di NASH** (SAF score S2, A2, F3) e conferma recidiva di HCC
- Paziente sta bene, ha perso 10 kg di peso, test epatici nella norma; prosegue screening HCC semestrale....



# Donna del 1962

- Obesa (**BMI 30**), non antecedenti di rilievo, praticamente astemia, fumatrice (33 pack/years)
- Indagata dal curante per persistente transaminite ed aumento GGT, nonché steatosi epatica alla sonografia
- Inviata all'EPT, lo screening epatologico era negativo **così come la genetica per NAFLD/NASH**, ma fibroscan mostrava fibrosi avanzata (F4)
- Veniva quindi eseguita nell'11.2016 una biopsia epatica attestante steatosi importante (70%) con segni di **steatoepatite** e fibrosi F2 (SAF score S3, A4, F2) -> **NASH**



# Donna del 1962

- Prescritto dieta specifica per steatosi con perdita di 8 kg di peso e netto miglioramento delle transaminasi e della GGT
- Il fibroscan annuale continua a mostrare una fibrosi avanzata/cirrosi (F4 conclamato), nonchè comparsa di progressiva trombocitopenia
- Dato il riscontro ecografico di nodulo sospetto si eseguiva RMN che mostrava 2 verosimili noduli di rigenerazione in fegato francamente cirrotico
- Prosegue con controlli radiologici regolari dato l'alto rischio di sviluppo di un HCC (cirrosi NASH-correlata)



**Grazie dell'attenzione...**

**[www.epatocentro.ch](http://www.epatocentro.ch)**