

# **LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA**

***Dr. Alberto Frosi***

***U.O.S. Dipartimentale  
Epatogastroenterologia  
Ospedale di Sesto S. Giovanni***

# DEFINIZIONI

- Steatosi epatica = fegato grasso: accumulo di **trigliceridi** negli epatociti
- Steatosi epatica alcolica:
- quando l'**alcol** ne è la causa, unica o prevalente.
- Steatosi epatica non alcolica: per **esclusione** dell'alcol come causa
- Steatoepatite alcolica /non alcolica: è la forma **più grave** che associa flogosi (infiltrato di neutrofili, ialina di Mallory)

# TASSONOMIA, NOMENCLATURA ACRONIMI (INGLESE)

## **Epatopatia steatosica alcolica (AFLD)**

- **Steatosi alcolica (AFL)**
- **Steatoepatite alcolica (ASH)**

---

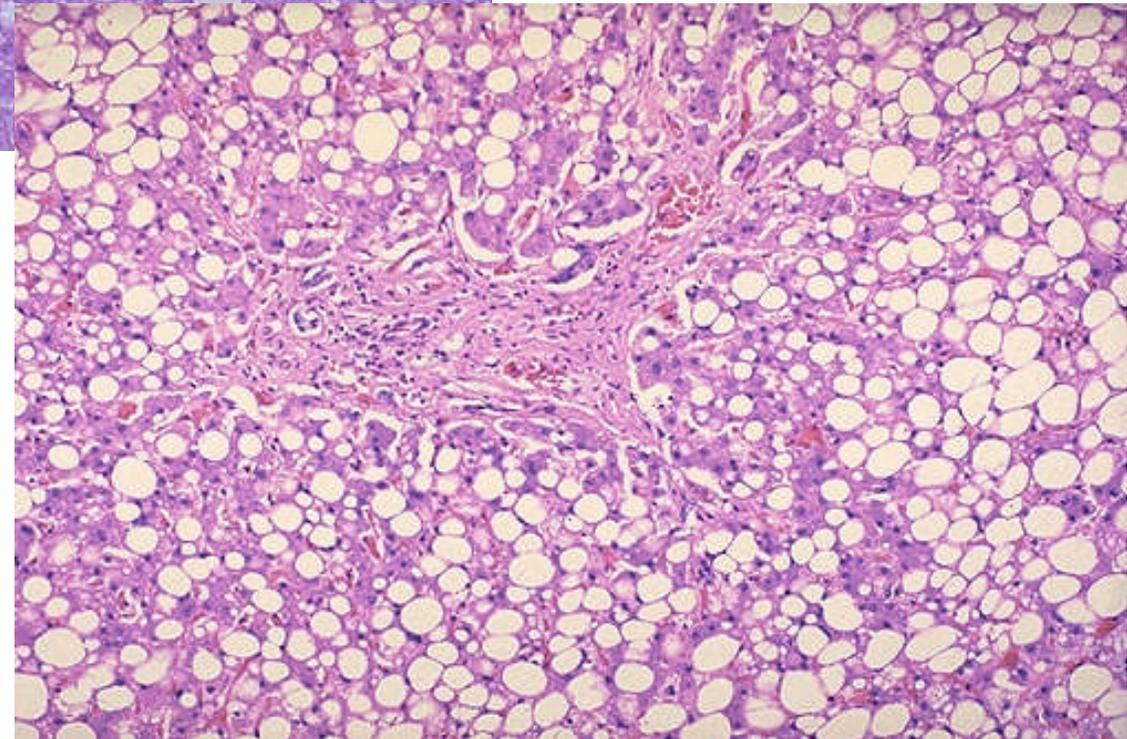
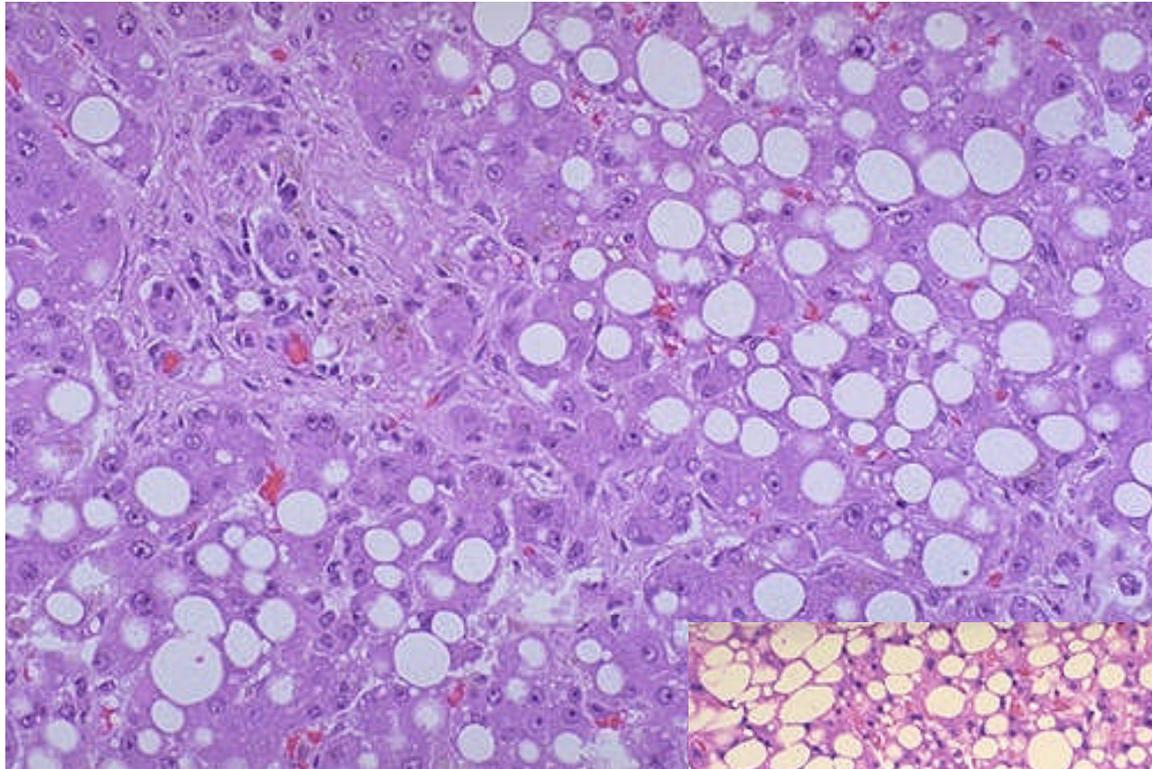
## **Epatopatia steatosica non alcolica (NAFLD)**

- **Steatosi epatica non alcolica (NAFL)**
- **Steatoepatite non alcolica (NASH)**

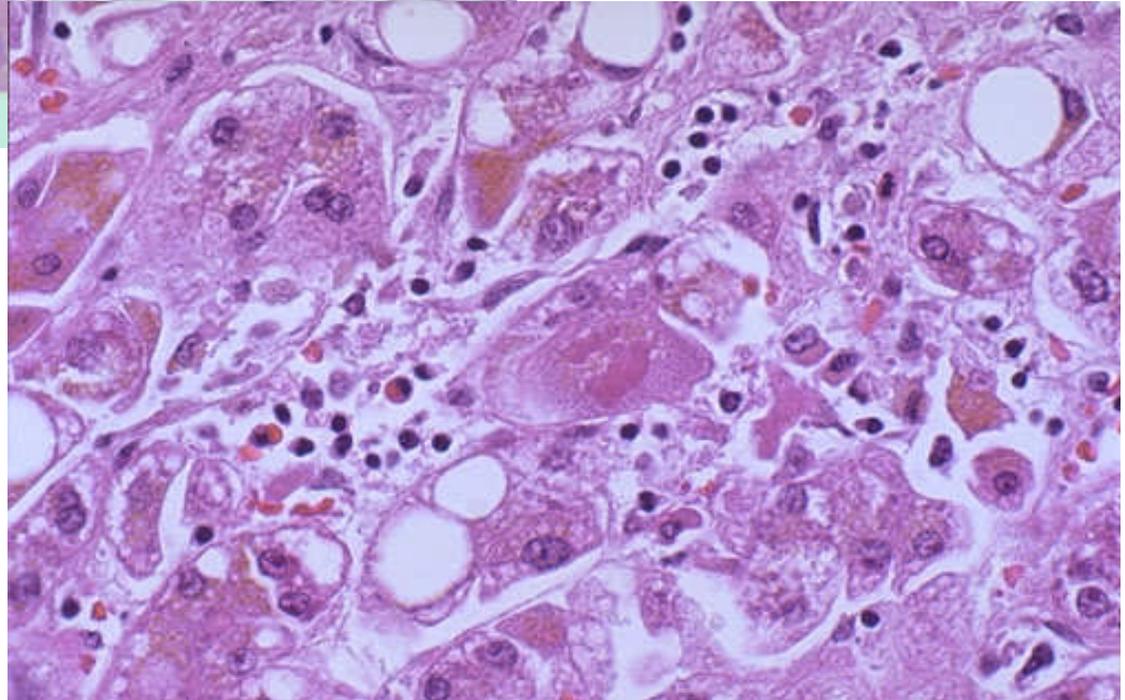
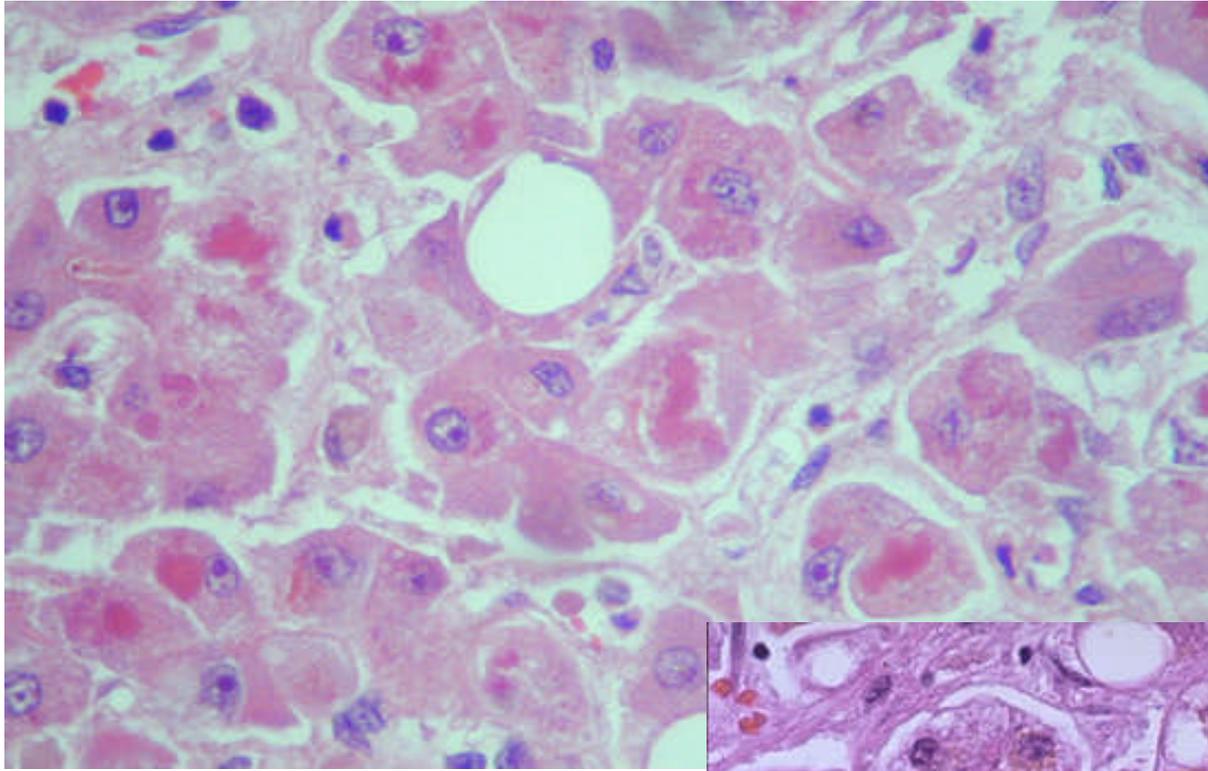
# STEATOSI EPATICA: fondamenti

- **La base concettuale è biochimica e anatomica/istologica: biopsia = gold standard per la diagnosi**
- **La base pratica è strumentale non invasiva , “di immagine” (ecografia) e laboratoristica**

# STEATOSI EPATICA: BIOPSIA



# STEATO- EPATITE



# **ECOGRAFIA dell' ADDOME SUPERIORE :** **“protagonista” della diagnosi** **di steatosi epatica**

- **Corrispondenza molto alta tra l'istologia e l'ecografia**
- **Limiti della biopsia epatica:**
  - **Rischio di complicazioni basso ma importante**  
(a fronte di una patologia spesso non grave e per cui non c'è una terapia stabilita)
  - **Un giorno e una notte in ospedale o almeno un day hospital**
  - **Poco gradita al paziente**
  - **Più costosa**
  - **Errore di campionamento: si preleva solo un frammento**
  - **Variabilità di interpretazione (c'è anche con l'eco ma oggi forse meno che alcuni anni fa)**
  - **L' istologia non è in grado di distinguere la steatosi epatica non alcolica da quella alcolica, e così per la steatoepatite *alcoholic* *versus* *non-alcoholic*.**

# STEATOSI EPATICA e BIOPSIA: QUANDO?

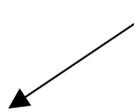
- In pochi casi selezionati
- Quando ci siano **dubbi diagnostici** sulla natura dell'epatopatia (ad esempio peggioramento nonostante attuazione di opportune modifiche nell'alimentazione e nello stile di vita)
- Problemi di **diagnosi differenziale**
- E' l'unico modo per confermare la diagnosi di steatoepatite
- Sovrapposizione di altre epatopatie
- Ricerca scientifica

# STEATOSI e STEATOEPATITE NON ALCOLICHE

- **Diagnosi per esclusione:**  
dell'alcol , come causa, ma non solo:
- In alcuni casi, ad esempio quando anche esami ematochimici “di funzionalità epatica”, AST, ALT, ecc., alterati e/o epatomegalia: **ESCLUDERE ANCHE LE ALTRE PRINCIPALI CAUSE DI MALATTIA DI FEGATO, VIRUS C, B, EMOCROMATOSI, FARMACI...**, cui la steatosi può sovrapporsi, associarsi

## ESCLUSIONE DELL'EZIOLOGIA ALCOLICA: IMPORTANZA DELL'ANAMNESI

---

- **L'eziologia alcolica di un'epatopatia può sfuggire!!!**
  - **PROBLEMI: negazione intenzionale o sottovalutazione, a volte non intenzionale!**
  - **Due i motivi: non conoscenza e/o dimenticanza (vecchie abitudini, che però hanno lasciato il segno)**
- 

# SOGLIA DI RISCHIO PER L'EPATOPATIA ALCOLICA

---

- rischio zero = introito zero:  
non c'è una soglia minima assolutamente sicura!
- soglia “ragionevole”:  
**M: 21 U alcoliche/settimana , F: 14 U/settimana**
- U alcolica (10 g. di alcol) = 1 bicchiere di vino  
o 1 lattina di birra o 1 bicchierino di liquore

*3 bicchieri di vino al giorno per l'uomo,  
2 per la donna!*

# ESCLUDERE ALCOL: usare altri elementi/strumenti

- GGT molto alta
- VGM degli eritrociti
- IgA >
- transferrina desialata (spec. 90%, sens. bassa),
- alcol test +
- questionari tipo CAGE o MALT
- evidenza di altre patologie alcol-correlate:  
incidenti/traumi, Dupuytren, ipertrofia parotidea, ecc.
- colloquio con i parenti!

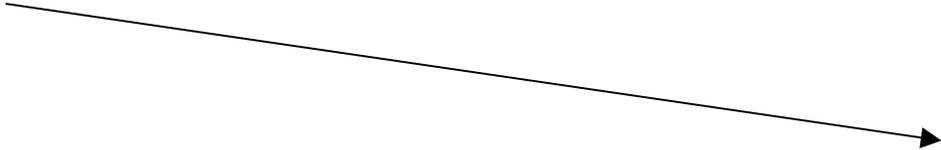
*v. anche: [www.albertofrosi.it](http://www.albertofrosi.it) , dalla home page, in alto: clicca su EPATOPATIA ALCOLICA.pdf*

# **ESCLUDERE ALCOL**

## **diagnosi differ. epatopatia alcolica / steatosi non alcolica : una regoletta**

- **AST/ ALT > 2 = epatopatia alcolica**
- **AST/ALT < 1 = steatosi o steatoepatite NA**
- **AST/ALT 1-2 = epatopatia alcolica o steatoepatite NA con fibrosi avanzata**
- **ALT > 250-300 UI/l: escludere steatosi NA !**
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. Am J Gastroenterol 1999
- Bianchini E, Frosi A, Bertoli G, Bianchi G. It J of Gastroenterol 1985

## IMPORTANTE PRECISAZIONE TASSONOMICA

- **I criteri per escludere l'uso di alcol non sono ben definiti**
  - **Non è rara la concomitanza di steatosi/epatite con altre forme di epatopatia cronica**
  - **E' molto difficile per non dire impossibile distinguere istologicamente steatosi/epatite non alcolica da alcolica**
  - **La steatosi/epatite non alcolica ha diverse cause note**
- 



## **RICONSIDERARE I TERMINI STEATOSI e STEATOEPATITE NON ALCOLICHE**

**Meglio dire (anche per importanti risvolti pratici):**

- **Steatosi epatica (o steatoepatite) seguita dalla specificazione della causa ,  
se individuata**
- **Esempio: steatosi epatica da obesità, steatoepatite diabetica, ecc.**

# CAUSE DI STEATOSI EPATICA e DI STEATOEPATITE NON ALCOLICA

- **Obesità (in particolare o. viscerale, androide)**
- **Diabete m. tipo 2 – SINDROME METABOLICA**
- **Iperlipidemia (specie ipertrigliceridemia)**
- **M. del S. endocrino, specie ipotiroidismo, Cushing**
- **M. infettive: Epatite C, genotipo 3; tubercolosi**
- **Farmaci: amiodarone, diltiazem, tamossifene, antivirali (a-HIV), tetracicline, valproato, vit. A in dosi elevate, corticosteroidi**
- **M. del digerente: Crohn e celiachia, Whipple, malassorbimenti**
- **Cachessia e malnutrizione proteica; cancro**
- **Nutrizione parenterale totale protratta troppo a lungo**
- **By pass digiuno-ileale**
- **Esposizione a solventi**
- **Gravidanza**

# STEATOSI E. (e STEATOEPATITE) NON ALCOLICA: PREVALENZA, INCIDENZA

- **E' di gran lunga la malattia di fegato OGGI più frequente:**
- **Due motivi:**
  1. **Aumento della prevalenza delle principali condizioni patologiche che la provocano: obesità, diabete, S. metabolica, causa cambiamento abitudini alimentari e stili di vita → AUMENTO REALE  
DI INCIDENZA/PREVALENZA**
  2. **Diffusione capillare dello strumento ecografico e conseguente aumento di sensibilità diagnostica: AUMENTO APPARENTE**

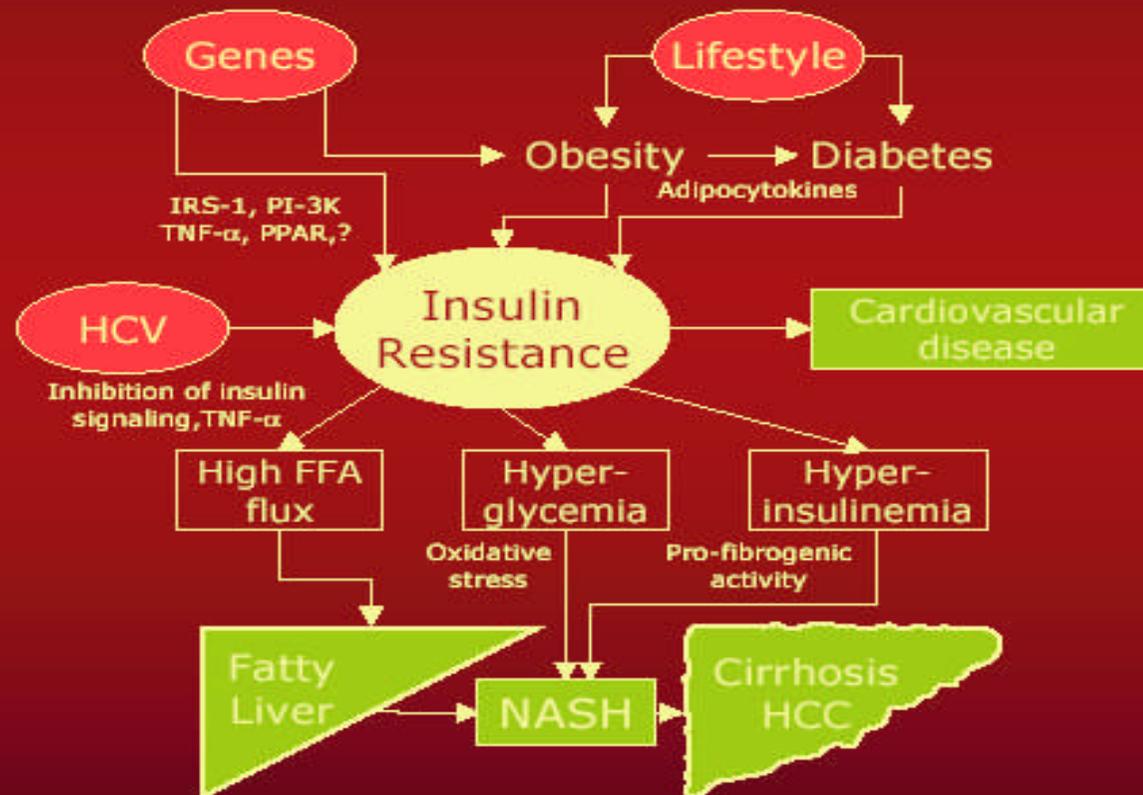
# PATOGENESI DELLA STEATOSI E DELLA STEATOEPATITE NON ALCOLICHE (1)

- **Predisposizione genetica (genotipo “florido”, polimorfismo)**
- **Insulinoresistenza**
- **Fattori ormonali (tiroide, corticosurrene,..)**
- **Citochine proinfiammatorie**
- **Stress ossidativo**
- **Iperlipidemia**
- **Dieta (iperlipidica, iperglicidica)**

# PATOGENESI DELLA STEATOSI E DELLA STEATOEPATITE NON ALCOLICHE (2)

Da una presentazione del Prof. G. Marchesini, Università di Bologna, che ringrazio

## Pathogenesis of Metabolic Liver Disease



Interaction of:

- genes,
- lifestyle,
- HCV

Outcome:

- Cardiovascular disease,
- NAFLD,
- NAFLD progression

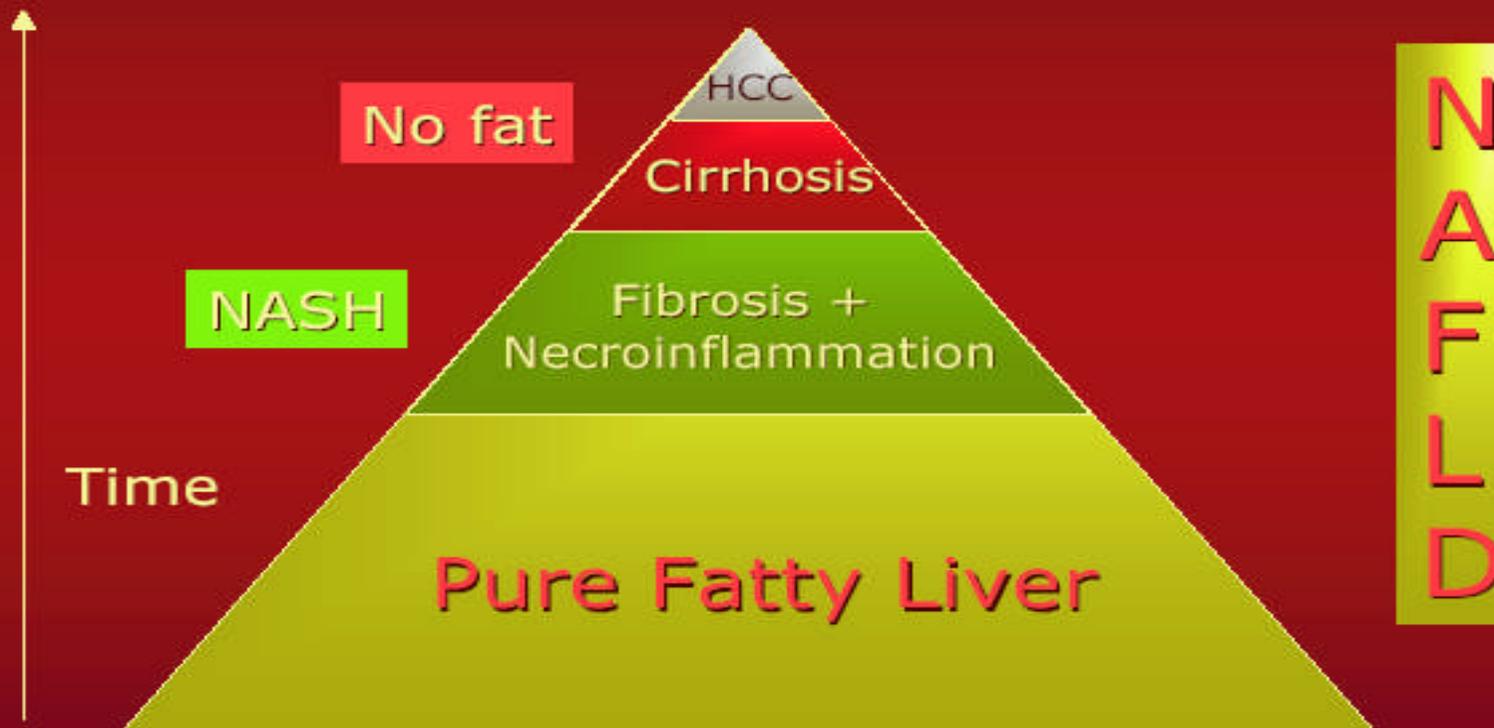
## STORIA NATURALE DELLA STEATOSI EPATICA N.A.(2)

- La steatosi semplice – REVERSIBILE – progredisce verso steatoepatite, fibrosi, cirrosi, epatocarcinoma  
in < 5%, in 5-17 anni
- La steatoepatite – ANCORA REVERSIBILE – progredisce verso la cirrosi fino al 25% dei casi in 3-8 a.
- La prognosi della cirrosi da steatosi e. N.A. non è meno grave di quella della cirrosi da altre cause (scompenso, decesso)
- Lo sviluppo di epatocarcinoma – dalla cirrosi - è frequente ( 1/4)
- **CONSIDERANDO SOLO LA STEATOSI SEMPLICE, LA SOPRAVVIVENZA E' SIMILE A QUELLA DELLA POPOLAZIONE GENERALE E LE CAUSE DI MORTE SONO PER LO PIU' LEGATE A PATOLOGIA VASCOLARE NELLE FORME METABOLICHE**

# STORIA NATURALE (E PREVALENZA) DELLA STEATOSI EPATICA N.A.(3)

Da una presentazione del Prof. G. Marchesini, Università di Bologna, che ringrazio

## Metabolic Pathway to Liver Disease NAFLD & NASH



## EPIDEMIOLOGIA DELLA STEATOSI E. e STEATOEPATITE N.A.

- **Prevalenza: 20-30 %** nei paesi occidentali ad economia avanzata, compresa l'Italia
- **Steatoepatite: 2-3 %**
- **Incidenza: 2 % all'anno**  
→ steatosi/steatoepatite
- **Tipica dei maschi di mezz'età**  
(anche femmine!)
- **Anche adolescenti e bambini**

**80% di tutte le S. metaboliche → steatosi**

**25% dei diabetici → steatosi epatica**

→ è giustificato uno screening di routine per la steatosi e. nella S. metabolica e nel diabete ?

...Forse...

→ certamente sì, se ci sono sintomi e/o segni, compreso aumento della ALT, GGT, ecc.

→ valutare lo stato degli altri organi bersaglio della S. metabolica e del diabete

## STEATOSI/S.EPATITE:PRESENTAZIONE CLINICA

- Sintomi:
  - Raramente riferiti in modo spontaneo
  - Talvolta, astenia e/o dolore/dolenza ipocondrio dx, quando si domanda
- Più comunemente:
  - **Riscontro casuale di epatomegalia**
  - **Anormalità degli esami ematochimici di “funzion. epatica” (AST,ALT, ecc)**
  - **Ecografia dell’addome, eseguita per vari motivi, i più disparati: fegato “steatosico”**
- **BMI > ma anche solo *circonferenza vita* >**  
**(f>80,m>94 cm; rischio elevato: f>88, m>101)**

## STEATOSI/S.EPATITE: LABORATORIO escluse le forme molto avanzate

- **Transaminasi**
  - Di solito **< 3 x** valore massimo normale
  - **ALT > AST** (forma alcolica **AST > ALT**)
  - Normali in molti casi (solo eco alterata)
- **Fosfatasi alc. e GGT: di solito non molto alte (< 2 volte, o poco più, valore massimo norm.)**
- **Albumina, bilirubina, A.P.: di solito normali**
- **Nei casi tipici: aumento dei TRIGLICERIDI**

## **STEATOSI/S.EPATITE: LABORATORIO di PRIMO LIVELLO PER LA DIAGNOSI DI ESCLUSIONE**

- **anti-HCV, HBsAg**
- **sideremia, transferrina**
- **ANA, AMA, ASMA**
- **TSH**
- **(ceruloplasmina: M. di Wilson)**
- **Altri esami, in base all'anamnesi e all'esame obiettivo**

**E' POSSIBILE CHE ALCUNI DI QUESTI  
ESAMI RISULTINO ALTERATI:  
3 POSSIBILITA'**

---

- 1. Non si tratta di steatosi epatica,  
(ECO: non è specifico nel 100% dei casi!)**
- 2. Due malattie di fegato potrebbero  
coesistere, la steatosi più un'altra →  
approfondire**
- 3. I dati di laboratorio hanno un significato  
“ambiguo”, a volte fuorviante  
(→ parere specialistico)**

**STEATOSI/S.EPATITE:  
INDICI DI MAGGIOR GRAVITA',  
FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI**

**1. Età avanzata**

**2. Obesità**

**3. Diabete mellito**

# STEATOSI/S.EPATITE NON ALCOLICA: TERAPIA (1)

## Distinguere :

1. casi da obesità / adiposità addominale e come parte di **S. metabolica** ( $\pm$  completa) (insulinoresistenza)
2. da quelli **secondari ad altre condizioni/cause**

**OVVIAMENTE, NEL CASO 2. :  
CONCENTRARI SULLA CAUSA  
INDIVIDUATA**

# STEATOSI/S.EPATITE NON ALCOLICA: TERAPIA (2)

**Caso 1. , FORMA DISMETABOLICA DA  
OBESITA', ADIPOSITA', S. MATABOLICA,  
insulinoresistenza**

- **Misure comportamentali, dietetiche, stile di vita**
- **Minimizzare l'alcol**, meglio abolirlo x almeno 3-6 M
- **FARMACI: non c'è una terapia farmacologica ben stabilita**, universalmente accettata per la steatosi epatica in sé e per sé:

**PRENDERE IN CONSIDERAZIONE GLI STESSI  
FARMACI PER L'OBESITA', LA S. METABOLICA,  
IL DIABETE, L'IPERTENSIONE, LA DISLIPIDEMIA**

# **STEATOSI/S.EPATITE NON ALCOLICA: TERAPIA FARMACOLOGICA (3)**

- **Se diabete tipo 2, ridotta tolleranza al glucosio, insulinoresistenza:**
  - **METFORMINA** (è relativamente sicura, salvo nella cirrosi, specie se scompensata, in quest'ultima è preferibile non impiegare)
- **Se ipertrigliceridemia: OMEGA 3**
- **Se ipercolesterolemia: STATINE →**  
→ **CAUTELA!** → **controlli delle ALT, bilirubina: casi di aumento delle ALT ed anche qualche caso di epatite (alternativa: FIBRATI)**

# STEATOSI/S.EPATITE NON ALCOLICA: TERAPIA FARMACOLOGICA (4)

## STRESS OSSIDATIVO: il razionale

- **Fegato normale => ricco di sistemi antiossidanti enzimatici e non enzimatici**
- **Due osservazioni su pazienti e modelli animali di *malattia epatica*:**
  1. **Aumento nel plasma e nei tessuti di markers di perossidazione come la *malondialdeide***
  2. **Riduzione dei livelli plasmatici di vari anti-ossidanti (glutazione, vitamine A, E, C, ecc.)**

# **STEATOSI/S.EPATITE NON ALCOLICA: TERAPIA FARMACOLOGICA (5)**

**Ecco il razionale per l'impiego  
terapeutico di prodotti con proprietà  
antiossidante, citoprotettrice, quali  
quelli contenenti silibina, silimarina,  
fosfatidilcolina, vitamina E**

# SCHEMA DI APPROCCIO DIAGNOSTICO INTEGRATO ALLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (1)

Paziente con ECOGRAFIA = STEATOSI EPATICA : che fare?

- **Se ALT aumentate:**
  1. escludere altre cause di epatopatia, alcol, farmaci, HCV, ecc.
  2. cercare S. Metabolica  
**SE NON HA ALTRE CAUSE E HA LA S.METABOLICA =  
STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA MOLTO PROBABILE**
- **Se ALT normali:** procedere come sopra  
**SE NON HA ALTRE CAUSE E HA LA S.METABOLICA =  
STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA PROBABILE**

→ *IN ENTRAMBI I CASI INDAGARE LA S. METABOLICA*

## SCHEMA DI APPROCCIO DIAGNOSTICO INTEGRATO ALLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (2)

- ENZIMI SEMPRE NORMALI
  - ASSENZA DI S.METABOLICA
  - NON EVIDENZIATE ALTRE CAUSE DI EPATOPATIA
- = anche in presenza del dato ecografico di “steatosi” epatica, un’ epatopatia clinicamente rilevante è POCO PROBABILE
- CONSIGLI SU STILE DI VITA
- CONTROLLI

***FINE***