

IL FEGATO NELLE MALATTIE INTESTINALI

Alessandro Lavagna, Raffaello Sostegni, Nadia Scaglione, Marco Daperno, Angelo Pera

CONCETTI CHIAVE

La complicanza epatobiliare più frequente nel corso delle malattie infiammatorie croniche intestinali è la colangite sclerosante primitiva, con una prevalenza del 2,4-7,5%



Alla eziopatogenesi della colangite sclerosante, che è di tipo multifattoriale, concorrono predisposizione genetica, fattori ambientali e sistema immunitario



La formazione di calcoli della colecisti nei soggetti affetti da malattia di Crohn non è in rapporto con i comuni fattori di rischio della popolazione generale (età, sesso, obesità), ma dipende verosimilmente da un'alterazione del circolo enteroepatico, con sviluppo di calcoli di bilirubinatosi piuttosto che di colesterolo



Le alterazioni biochimiche ed istologiche del fegato in corso di malattia celiaca sono relativamente frequenti, ma reversibili con la dieta priva di glutine

Sono state descritte numerose patologie epatobiliari associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Tra queste, alcune possono condividere con le MICI lo stesso meccanismo patogenetico (colangite sclerosante primitiva, **small-duct** CSP), altre essere conseguenza di alterazioni fisiopatologiche (colelitiasi), altre ancora manifestarsi come complicanze dirette (trombosi portale, ascesso epatico) o, infine, avere una genesi multifattoriale (steatosi epatica, epatite cronica). Vi sono poi malattie, come la cirrosi biliare primitiva e l'amiloidosi, associate meno comunemente alle MICI, il cui meccanismo eziopatogenetico risulta meno chiaro ed approfondito (tabella 1).

Colangite sclerosante primitiva

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una patologia colestatica cronica idiopatica, caratterizzata da infiammazione, distruzione e fibrosi dei dotti biliari

TABELLA 1

Manifestazioni epatobiliari delle MICI.

		RCU	MC
Malattie biliari	Colangite	+	+
	Small-duct CSP	+	+
	Colangiocarcinoma	+	(+)
	Colelitiasi	-	+
Malattie epatocitarie	Steatosi epatica	+	+
	Epatite cronica	(+)	-
	Fibrosi e cirrosi	+	+
	Cirrosi biliare	(+)	-
	Amiloidosi	(+)	+
	Granulomi epatici	(+)	+
Miscellanea	Sarcoidosi	(+)	(+)
	Ascessi epatici	+	+
	Trombosi portale	(+)	(+)
	S. di Budd-Chiari	(+)	(+)

+ associazione certa; (+) associazione possibile;
- associazione assente

intra- ed extra-epatici, la cui evoluzione naturale è rappresentata dalla progressiva stenosi delle vie biliari, dalla cirrosi e sue complicanze, dall'insufficienza epatica e dal colangiocarcinoma. Non esiste alcun trattamento medico efficace ed il trapianto epatico rappresenta l'unica soluzione concreta.

Epidemiologia

Studi recenti, condotti sottoponendo a colangiografia retrograda pazienti con MICI ed alterazioni della funzionalità epatica, hanno rilevato una frequenza di CSP maggiore di quanto precedentemente sospettato. La reale prevalenza della CSP risulta tuttavia probabilmente sottostimata, come dimostrerebbe il fatto che la malattia può interessare anche individui con normali livelli di enzimi epatici.

La prevalenza della CSP, nei soggetti affetti da retocolite ulcerosa (RCU), varia dal 2,4 al 7,5%, con frequenza maggiore nella colite estesa rispetto a quella distale; si attesta invece intorno allo 1,2% la prevalenza nella malattia di Crohn (MC). Circa il 75% dei pazienti con CSP è affetto da una MICI concomitante e tra questi l'87% da RCU ed il 13% da MC. Pazienti con MC del colon hanno tassi di coinvolgimento epatobiliare sovrapponibile a quelli con RCU.

L'età media alla diagnosi è di 39 anni, con una predominanza del sesso maschile (70%). Nella maggior parte dei casi la malattia è contemporaneamente intra - ed extraepatica, sebbene in alcuni casi si manifesti esclusivamente in sede intraepatica (27%) o, più raramente, extraepatica (6%). La sopravvivenza media dalla diagnosi, in assenza di trattamento, è approssimativamente di 12-17 anni.

Eziopatogenesi

Le basi eziologiche della stretta correlazione esistente tra CSP e MICI non sono ancora state comprese. Vengono di seguito presi in esame i meccanismi patogenetici proposti finora, sottolineando in modo particolare l'aspetto genetico ed immunologico (tabella 2).

Le teorie patogenetiche che prendevano in considerazione la batteriemia portale, la formazione di metaboliti tossici degli acidi biliari, le infezioni virali e la tossicità da rame non hanno portato a risultati definitivi.

L'ipotesi che un **danno ischemico arteriolare** possa essere coinvolto nella patogenesi della CSP è

TABELLA 2

Meccanismi patogenetici della colangite sclerosante primitiva.

Batteriemia portale
Metaboliti tossici di acidi biliari
Infezioni virali
Tossicità da rame
Meccanismi immunologici
Predisposizione genetica
Danno ischemico arteriolare

stata formulata in base al riscontro di una sindrome simile alla CSP in individui con trombosi dell'arteria epatica dopo trapianto di fegato. L'osservazione che fegati espantati da soggetti con CSP non mostrano segni di danno vascolare sembra confutare tale teoria. Più convincente appare l'ipotesi di una vasculite su base autoimmune, confortata dalla presenza di autoanticorpi quali ANCA, anti-cellule endoteliali e anti-cardiolipina, essendo quest'ultimi marcatori di danno vascolare.

Per quanto riguarda i **fattori genetici**, è stata osservata da più studi un'associazione statisticamente significativa tra alcuni antigeni del sistema HLA e soggetti affetti da CSP rispetto alla popolazione di controllo (tabella 3).

Negli ultimi anni l'attenzione è stata rivolta allo studio dei **fattori immunologici**, con dimostrazione di un'alterazione della risposta del sistema immunitario (tabella 4).

I p-ANCA sono stati dimostrati nel siero di oltre il 68% dei pazienti con RCU e nel 26-85% dei pazienti con CSP associata o meno a RCU.

TABELLA 3

Antigeni HLA associati a colangite sclerosante primitiva.

- **DRB3*0101 (DRw52a):**
presente nel 60% dei soggetti con CSP
- **DRB1*0401 (DR4):**
decorso più rapido della malattia
- **DRB1*0301 (DR3); B8; DR2:**
rischio aumentato di sviluppare CSP

TABELLA 4

Evidenza dell'alterata regolazione della risposta immunitaria.

Alterazioni cellulari	Alterazioni umorali
↓ Livelli di linfociti T in circolo e ↑ livelli di linfociti T a livello portale (in particolare $\gamma\delta$ T)	↑ e alterata clearance degli immunocomplessi circolanti
↑ Rapporto CD4+/CD8+	Ipergammaglobulinemia
↓ Migrazione leucociti in risposta ad antigeni biliari	↑ Livelli sierici di IL-8 e IL-10
↑ Autoreattività dei linfociti	↑ Prodotti degradazione del complemento
Espressione aberrante di antigeni HLA DR sull'epitelio biliare nelle fasi precoci della malattia	Autoanticorpi circolanti (p-ANCA, anti-epitelio colico)

In un recente studio, è stato evidenziato come il 97% dei pazienti con CSP sarebbe positivo per un autoanticorpo e l'81% per almeno 3 autoanticorpi. Tra questi il più comune è risultato essere l'ANCA (84%), quindi l'anticardiolipina (66%) e l'ANA (53%). Solo gli anticorpi anticardiolipina correlavano significativamente con lo stadio istologico della malattia epatica ed il Mayo risk score, dimostrandosi un utile marcatore prognostico. In conclusione, l'evidenza attuale suggerisce che la CSP sia una malattia immunomediata, verosimilmente scatenata, in soggetti con una predisposizione genetica, da un fattore ambientale ancora sconosciuto (tossine, agenti infettivi, ecc.).

Considerazioni cliniche

La maggior parte dei pazienti con CSP risulta asintomatica alla diagnosi, che deve comunque essere sospettata in presenza di incremento della fosfatasi alcalina e della γ -glutamiltanspeptidasi. Solo il 10-15% dei soggetti presenta sintomi alla diagnosi e, nella fattispecie, astenia, prurito, calo ponderale ed ittero.

L'aumento delle transaminasi è di lieve entità, mentre possono essere presenti ipergammaglobulinemia (30%) ed incremento delle IgM (30-50%). Il significato degli autoanticorpi p-ANCA ed anticardiolipina è stato discusso precedentemente. Non esiste correlazione tra l'attività di malattia e la presenza di ANCA. Bassi titoli sierici di ANA e ASMA possono essere presenti, ma non rivestono alcun ruolo significativo; un titolo elevato, in concomitanza con alterazioni istologiche epatiche caratteristiche, suggerisce una **sindrome overlap** tra CSP ed epatite autoimmune, condizione insolita segnalata dalla letteratura sia in associazione alla RCU sia più

raramente nella MC. La positività degli AMA, non comune, deve indirizzare la diagnosi verso una cirrosi biliare primitiva.

La complicanza principale della colangite sclerosante primitiva è rappresentata dal **colangiocarcinoma**, la cui incidenza varia a seconda delle casistiche dal 6% all'11%, con un rischio relativo 20-30 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.

Dal punto di vista terapeutico, l'impiego di acido ursodesossicolico, steroidi, azatioprina, penicillamina e metotrexate non ha modificato l'outcome della malattia, per la quale il trapianto epatico rimane il trattamento di scelta. La sopravvivenza dopo trapianto epatico a 5 anni è dell'85%.

Per quanto riguarda la malattia intestinale, la colite è solitamente totale in più del 90% dei pazienti, ma la sintomatologia è lieve, caratterizzata da periodi di remissione prolungati. Sebbene la malattia colica usualmente preceda l'interessamento biliare, la CSP può esordire anche anni prima della manifestazione colica. L'outcome della CSP non è correlato al decorso clinico della malattia colica: la colectomia non influisce infatti sulla CSP che anzi può presentarsi anche a distanza di anni dalla colectomia (figura 1).

Steatosi

Complessivamente, è possibile dimostrare steatosi epatica fino al 40% dei soggetti affetti da MICI. La patogenesi non è nota, ma verosimilmente multifattoriale: morbilità della malattia cronica stessa, malnutrizione, farmaci. Si tratta di una condizione reversibile, favorita dall'induzione della remissione della malattia e dalla correzione dello stato nutrizionale.

FIGURA 1

Quadro ERCP di colangite sclerosante primitiva.



“Small-duct” colangite sclerosante primitiva

La presenza di peculiarità cliniche e/o biochimiche tipiche della colestasi cronica e di un quadro istologico compatibile con la CSP in assenza di alterazioni colangiografiche viene definita small-duct CSP. Tale designazione ha ormai sostituito il termine “pericolangite” con il quale veniva in precedenza identificata tale condizione.

La sua prevalenza si aggira intorno al 5%. È possibile che rappresenti uno stadio precoce della CSP, anche se non è così comune la progressione a CSP dei grandi dotti.

Epatite cronica attiva

L'associazione tra le MICI, in particolare rettocolite ulcerosa, ed epatite cronica arriva fino al 13% in alcune casistiche. La presenza di flogosi portale e necrosi piecemeal farebbe pensare ad una epatite di tipo autoimmune. Differenziare tale condizione dalla colangite sclerosante o dalla small-duct CSP può essere difficile. L'evoluzione risulta indipendente dall'attività della malattia intestinale e può risultare in cirrosi epatica.

Cirrosi biliare primitiva

Sono segnalati dalla letteratura poco più di 10 casi di cirrosi biliare primitiva e RCU. La potenziale patogenesi immunomediata sembrerebbe legare le due condizioni cliniche, ma i dati finora in possesso non consentono di stabilire l'effettiva presenza di una vera e propria associazione tra le due malattie.

Amiloidosi

L'amiloidosi sistemica di tipo AA ricorre nel 6% dei pazienti con MC, indipendentemente dalla localizzazione. Molto più rara appare l'associazione con la RCU. L'interessamento epatico è limitato a meno dell'1% dei casi.

Granulomi epatici e sarcoidosi

Una “epatite granulomatosa” è presente in meno dell'1% dei pazienti con MICI, più frequentemente con malattia di Crohn. Istologicamente si hanno granulomi identici a quelli localizzati in sede intestinale o linfonodale. È segnalata in letteratura l'associazione delle MICI con la sarcoidosi, ma i casi sono davvero circoscritti.

Ascessi epatici

Sono solitamente multipli e rappresentano una possibile complicanza non comune delle MICI, secondaria a traslocazione batterica in corso di malattia del piccolo intestino o del colon. In alcuni casi la presenza di ascessi epatici ha costituito la prima manifestazione della malattia intestinale.

Trombosi portale e sindrome di Budd-Chiari

Sono condizioni che possono complicare le MICI, più spesso la RCU. Sono riportati in letteratura case report di pazienti in cui la manifestazione iniziale della malattia intestinale era rappresentata da una trombosi portale o delle vene sovraepatiche. L'attività severa della malattia, la chirurgia e la sepsi costituiscono i fattori predisponenti di queste complicanze.

Colelitiasi

Epidemiologia

L'associazione tra colelitiasi e MC è nota da almeno trent'anni. È riportata in letteratura una prevalenza variabile dal 13 al 34%, senza differenze tra i due sessi. Il rischio relativo di sviluppare calcoli della colecisti è aumentato di circa 2 volte rispetto alla popolazione generale, limitatamente ai casi di malattia o resezione ileale, mentre sembrerebbe esclusa un'associazione con la RCU, così come per la colite di Crohn.

Patogenesi

Studi recenti, dimostrando una normale o ridotta saturazione di colesterolo biliare, hanno messo in discussione l'ipotesi che l'alterata composizione lipidica della bile, con sovrassaturazione di colesterolo e formazione di calcoli di colesterolo, secondaria a resezione o malattia ileale, fosse il meccanismo patogenetico responsabile di colelitiasi nella MC. Secondo l'orientamento attuale, i calcoli della colecisti sarebbero costituiti da bilirubinato, come comprovato da studi che dimostrano un'alterazione del circolo enteroepatico della bilirubina, con conseguente aumento dei livelli biliari di bilirubina coniugata e non coniugata e maggior rischio di produrre calcoli di pigmento (tabella 5).

Le condizioni nutrizionali secondarie al malassorbimento e l'anamnesi chirurgica possono pertanto concorrere alla patogenesi della litiasi nei pazienti con MC.

TABELLA 5

Meccanismi coinvolti nella patogenesi della colelitiasi nei pazienti con malattia di Crohn.

- Malassorbimento di acidi biliari con formazione di bile sovrassatura di colesterolo
- Interruzione del circolo entero-epatico degli acidi biliari
- Alterazione della flora batterica intestinale
- Riduzione del tempo di transito intestinale
- Alterazione della motilità colecistica primitiva o secondaria da alterato stimolo ormonale

Sindromi da malassorbimento associate a malattia epatobiliare

Le alterazioni epatiche in corso di sindrome da malassorbimento possono essere dipendenti direttamente dalla malattia intestinale o essere secondarie alle conseguenze nutrizionali.

Malattia celiaca

Un modesto incremento del livello degli enzimi di citolisi epatica è frequente nei pazienti affetti da malattia celiaca non trattata (15-55% dei pazienti). D'altro canto, il 9% dei soggetti con alterazioni delle transaminasi, in assenza di altre patologie, ha un'intolleranza al glutine. Spesso all'alterazione delle transaminasi corrisponde un quadro istopatologico di steatosi epatica.

Le alterazioni biochimiche ed istologiche sono reversibili con l'impiego della dieta priva di glutine. È possibile l'evoluzione a epatite cronica attiva ed a cirrosi nelle forme misconosciute e quindi non trattate. Recenti studi sembrano confermare la presenza di una correlazione tra malattie epatiche colestatiche su base autoimmune (CBP, CSP, colangite autoimmune) e malattia celiaca.

I dati a disposizione derivano da studi di coorte che rilevano una prevalenza di cirrosi biliare primitiva nel 5% dei malati di celiachia ed una prevalenza di malattia celiaca nel 6% degli affetti da CBP.

Malattia di Whipple

L'interessamento epatico nel corso della malattia di Whipple è raro ed avviene sotto forma di 'epatite granulomatosa' o di steatosi. Spesso la ricerca dei macrofagi PAS positivi è negativa a livello epatico e la diagnosi deve essere confermata su biopsie linfonodali ed intestinali.

Sindrome dell'intestino corto e by-pass digiuno-ileale

Le principali conseguenze epatiche di tali condizioni sono rappresentate dalla calcolosi della colecisti e dalla steatosi epatica. L'alterazione della microflora intestinale, l'interruzione del circolo enteroepatico, la malnutrizione e le terapia parenterale sono considerati possibili meccanismi di induzione del danno epatico.

Bibliografia consigliata

Ahmad J, Slivka A. Hepatobiliary disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 329-45.

Recente e completa review che prende in esame epidemiologia, patogenesi e quadro clinico delle principali manifestazioni epatobiliari delle MICI.

Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, et al. Enterohepatic cycling of bilirubin: a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease.

Gastroenterology 1999; 116:1420-27.

Vengono discussi i fattori di rischio della calcolosi della colecisti nella malattia di Crohn, con particolare attenzione al ruolo dell'alterazione del circolo entero-epatico.

Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.

L'elevata prevalenza di malattia celiaca nelle colestasi autoimmuni suggerisce la necessità di uno screening sierologico per escludere la malattia celiaca.