

Steatosi epatica (NAFLD e NASH)

Cosa sono?

La steatosi epatica è un **eccessivo accumulo di grasso** nelle cellule epatiche (più del 5-10% del peso del fegato) e rappresenta la principale causa di epatopatia. La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è caratterizzata da una semplice infiltrazione grassa (una condizione benigna chiamato fegato grasso), mentre la steatoepatite non alcolica (NASH) è caratterizzata da un danno, dovuto alla lipotossicità, che porta ad uno stato infiammatorio delle cellule epatiche.

Cause

La principale causa della steatosi è rappresentata dal sovrappeso, dall'obesità e dalla presenza di diabete mellito di tipo 2. Questi fattori di rischio sono responsabili di quasi il 90% delle steatosi. La steatosi può, in minima parte, essere presente anche in soggetti normopeso ma in questo caso la causa è da ricercare nelle mutazioni genetiche di enzimi chiave nel metabolismo degli acidi grassi a livello epatico. Viene definita steatosi dei soggetti magri o normopeso.

Meccanismi patogenetici

La steatosi è dovuta a un accumulo di trigliceridi nel fegato che può essere dovuta ad una ridotta sintesi di lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e/o ad un'aumentata sintesi epatica di trigliceridi (probabilmente per una ridotta ossidazione degli acidi grassi o per un aumento degli acidi grassi liberi che vengono portati al fegato). L'infiammazione può essere provocata dal danno causato alle membrane cellulari dalla perossidazione lipidica. All'infiammazione e al conseguente danno può seguire una risposta fibrotica ad opera di particolari cellule epatiche e la fibrosi può portare poi alla cirrosi e all'ipertensione portale. La cirrosi epatica secondaria a steatosi e il conseguente tumore epatico rappresentano la principale indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale.

Sintomi

La maggior parte dei pazienti è asintomatica. Alcuni possono lamentare stanchezza, malessere, o fastidi nel quadrante superiore destro dell'addome ma solitamente il fegato grasso viene diagnosticato quando si eseguono accertamenti medici per altre ragioni. La NASH può quindi danneggiare il fegato per anni senza causare alcun sintomo. L'ingrossamento del fegato (epatomegalia) si sviluppa in circa il 75% dei pazienti. L'ingrossamento della milza (splenomegalia) può svilupparsi se è presente una fibrosi del fegato in fase avanzata ed è solitamente il primo segnale di ipertensione portale. Tuttavia, i pazienti con cirrosi da NASH possono non mostrare gli abituali segni dell'epatopatia cronica.

Diagnosi

La steatoepatite non alcolica (NASH), chiamata anche steatonecrosi, colpisce prevalentemente soggetti tra i 40 e i 60 anni che presentano di solito anche obesità, diabete di tipo 2, dislipidemia, e/o sindrome metabolica.

Se all'ecografia si rileva la presenza di steatosi, per la diagnosi di NASH bisogna escludere il consumo eccessivo di alcool ed eseguire test sierologici per l'esclusione di epatiti di tipo B o C. Sono spesso presenti anche alterazioni degli enzimi epatici che non permettono però di differenziare la NAFLD dalla NASH. Si rileva frequentemente un aumento delle aminotransferasi e il rapporto

tra aspartato-aminotransferasi (AST)/alanina-aminotransferasi (ALT) nella NASH è solitamente < 1.

La concomitante presenza di sindrome metabolica e di un aumento della ferritina aumenta la possibilità che il soggetto in esame sia affetto da NASH. L'uso di sistemi di punteggio come l'FIB-4, basato su biomarcatori ed età, possono identificare precocemente i pazienti a rischio di fibrosi e di progressione verso la cirrosi. Le indicazioni alla biopsia per una diagnosi dirimente si hanno in presenza di ipertensione portale evidenziata da splenomegalia e da citopenia, e di aumenti sierici delle transaminasi che persistono per più di 6 mesi in un paziente con diabete, obesità o dislipidemia. In questi casi la biopsia epatica evidenzia una infiltrazione macrovescicolare di grasso delle cellule epatiche e una fibrosi a rete attorno alle stesse.

Alternativamente può essere utilizzata anche la diagnostica per immagini del fegato (ecografia, TAC e risonanza magnetica).

Prognosi

La prognosi è strettamente correlata al grado di fibrosi del fegato in quanto maggiore è il grado di fibrosi maggiore è la possibilità di sviluppare una cirrosi epatica e un tumore primitivo del fegato. Si stima che il 10% dei pazienti con NASH possa sviluppare cirrosi in un periodo di 20 anni. Un consumo anche moderato di alcool e l'uso di alcuni farmaci citotossici possono accelerare la progressione della NASH in cirrosi.

La prognosi, quindi, è abbastanza favorevole anche se l'ipertensione portale può provocare varici esofagee a rischio di sanguinamento.

Cura

Per ora l'unico trattamento possibile consiste nel cercare di eliminare i fattori di rischio e rallentare così la progressione della NASH.

Molti trattamenti farmacologici come, ad esempio, acido ursodesossicolico, metformina, glucagone o glutammina non hanno mostrato effettiva efficacia; attualmente sono in corso trial clinici per verificare i risultati del trattamento con farmaci che agiscono specificamente sulle vie metaboliche implicate nella NASH come il PPAR-alfa, i ligandi del recettore farnesoide X ed altri che sembrano agire anche sulla fibrosi già presente.