

# EPATOPATIE AUTOIMMUNI E COLESTATICHE: Modello di gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista epatologo.



ASSOCIAZIONE ITALIANA  
PER LO STUDIO DEL FEGATO  
(AISF)



SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE  
(SIMG)

## *AISF*

Annarosa Floreani, Edoardo G. Giannini,  
Pietro Invernizzi, Marco Lenzi, Luca Miele,  
Luigi Muratori, Francesco Paolo Russo,  
Mauro Viganò.

## *SIMG*

Ignazio Grattagliano, Alessandro Rossi,  
Enzo Ubaldi.



# Indice

Note introduttive	Pag. 3
Sezione 1. Case finding: in quali pazienti ricercare un'epatopatia colestatica e in quali quella autoimmune?	Pag. 4
Sezione 2. La diagnosi.	Pag. 5
Scheda 2.1. Il sospetto clinico.	Pag. 5
Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico.	Pag. 5
Sezione 3. La Colangite Biliare Primitiva.	Pag. 6
Scheda 3.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 6
Scheda 3.2. L'istologia.	Pag. 6
Scheda 3.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 7
Scheda 3.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 7
Scheda 3.5. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 7
Sezione 4. La Colangite Sclerosante Primitiva.	Pag. 8
Scheda 4.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 8
Scheda 4.2. L'istologia.	Pag. 8
Scheda 4.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 8
Scheda 4.4. La diagnostica invasiva.	Pag. 9
Scheda 4.5. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 9
Scheda 4.6. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 9
Sezione 5. L'epatite autoimmune e le sindromi da overlap.	Pag. 10
Scheda 5.1. Le indagini di laboratorio.	Pag. 11
Scheda 5.2. L'istologia.	Pag. 11
Scheda 5.3. La diagnostica non-invasiva.	Pag. 11
Scheda 5.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?	Pag. 12
Scheda 5.5. Indicazioni per un corretto follow-up.	Pag. 12
Sezione 6. Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute.	Pag. 13
Scheda 6.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con epatopatia autoimmune e colestatica?	Pag. 13
Scheda 6.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?	Pag. 13
Scheda 6.3. Il paziente, la famiglia e oltre.	Pag. 14
Sezione 7. Il trapianto.	Pag. 15
Scheda 7.1. Il timing per la chirurgia.	Pag. 15
Scheda 7.2. Le competenze dell'epatologo.	Pag. 15
Scheda 7.3. Le competenze del MMG.	Pag. 15
Per saperne di più	Pag. 16



## Note introduttive

Il fegato è indubbiamente un organo complesso che a causa delle sue molteplici funzioni risulta essere facilmente esposto a svariati tipi di insulti di natura esogena. Tuttavia, tra le malattie che colpiscono primitivamente il fegato alcune sono causate da alterazione di sistemi endogeni. In particolare, la partecipazione del sistema immunitario alla integrità morfo-funzionale del fegato è evidenziata proprio dall'esistenza di epatopatie croniche che riconoscono alterazioni del sistema immunitario tra i meccanismi fisiopatologici di danno. A esserne primariamente interessati possono essere gli epatociti o le cellule costituenti il sistema biliare intra e/o extraepatico e pertanto, dal punto di vista clinico, distinguiamo delle forme a impegno prevalentemente epatocellulare (epatite autoimmune, AIH) da forme prevalentemente o essenzialmente colestatiche (colangite biliare primitiva, CBP; colangite sclerosante primitiva, CSP). A queste si aggiungono poi delle condizioni di overlap che possono essere variamente caratterizzate da entrambe le sfumature cliniche ed istologiche. In particolare, l'AIH è caratterizzata da un danno prevalentemente di tipo necro-infiammatorio, la CBP da un danno colestatico che colpisce i dotti biliari intraepatici, e la CSP da un danno prevalentemente colestatico che interessa le grosse vie biliari intra- o extra-epatiche.

Da un punto di vista epidemiologico, per nessuna delle tre malattie autoimmuni vi sono dei dati di prevalenza e di incidenza italiani rilevati con studi metodologicamente accurati. Attualmente in Italia solo la CSP ha diritto alla certificazione per malattia rara, stante una prevalenza di non oltre 5 pazienti/10.000 abitanti, ed in linea con il regolamento n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio Europeo, mentre a livello europeo anche l'AIH e la CBP rientrano nel Reference Rare Network (ERN), la cui mission è quella di istituire dei percorsi multidisciplinari e standardizzati per pazienti con malattie rare riconoscendo centri di eccellenza per diagnosi, trattamento e follow-up. Si stima che la prevalenza dell'AIH in Europa sia variabile da 16 a 18 casi/100.000 abitanti e che l'incidenza sia in aumento e stimata essere di 1-2 casi/100.000 abitanti/anno. La CSP in Europa, presenta una prevalenza stimata variabile da 1 a 16 casi/100.000 abitanti, con una prevalenza più alta nei pazienti con colite ulcerosa (range: 2.4-7.5%). La CBP predomina nel sesso femminile con un rapporto di 9:1 negli studi antecedenti al 2000 ma che tende a ridursi fino a 5:1 negli studi più recenti. L'estrazione dati dal database Health Search della medicina generale in Italia ha stimato per la CBP una prevalenza di 28 casi/100.000 abitanti ed un'incidenza di 5.3 casi/100.000 abitanti nel 2015.

In generale, le epatopatie autoimmuni e colestatiche possono avere un andamento insidioso e paucisintomatico così come, talvolta, avere un esordio acuto. Infatti, sebbene queste possano presentarsi a volte in forma lieve, molto spesso si tratta di malattie complesse e quasi sempre ad interessamento sistemico o aventi ricadute importanti su altri sistemi ed apparati. Pertanto, il sospetto e la diagnosi precoce sono dunque passaggi cruciali per una gestione efficace della malattia in quanto incidenti sulla storia naturale della stessa.

Queste caratteristiche rendono l'inquadramento clinico di questi pazienti quanto mai dinamico e pertanto necessitante di un approccio spesso multidisciplinare con programmi di intervento e monitoraggio che devono necessariamente coinvolgere diversi specialisti ma soprattutto il medico di medicina generale (MMG) in primis per un precoce riconoscimento in pazienti con polipatologie su base immunologica o anche per un iniziale depistage di pazienti che possono presentare alterazioni di laboratorio in asintomaticità, allo scopo di indirizzare precocemente e adeguatamente il paziente alla valutazione specialistica. Inoltre, la gestione terapeutica di queste patologie, basata prevalentemente sul trattamento cronico, necessita di una forte condivisione e univocità di vedute tra il MMG e lo specialista Epatologo, soprattutto in presenza di forme poco responsive o che necessitino di rivalutazioni diagnostiche iterative. Pertanto, appare evidente che una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra MMG, specialista Epatologo e, quando necessario, ulteriori specialisti, è essenziale affinché il percorso assistenziale complessivo del paziente con patologie epatiche autoimmuni e colestatiche sia adeguato e appropriato dal punto di vista sia diagnostico sia terapeutico, e possa favorire la migliore gestione di questi pazienti con malattie complesse ad andamento cronico.

Questo documento si propone di guidare, attraverso l'organizzazione in schede, la gestione di questi pazienti assegnando le rispettive competenze al MMG ed allo specialista Epatologo durante le varie fasi della malattia, dal sospetto alla diagnosi, fino alla condizione estrema di trapianto d'organo.



## SEZIONE 1.

# Case finding: in quali pazienti ricercare un'epatopatia colestatica ed in quali quella autoimmune?

La CBP è predominante nel sesso femminile e deve essere sospettata in qualsiasi paziente che abbia le seguenti caratteristiche:

1. asintomatico con positività degli anticorpi anti-mitocondrio eseguiti per screening.
2. asintomatico in cui si rileva un aumento non spiegato degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT) durante esami di routine.
3. sintomatico con storia di prurito e/o astenia associati ad aumento degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT).

La CSP è predominante nel sesso maschile e deve essere sospettata in tutti i pazienti con le seguenti caratteristiche:

1. diagnosi di malattia infiammatoria cronica dell'intestino (MICI) presentanti alterazione degli indici di colestasi (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT).
2. elevati valori degli enzimi epatici colestatici (fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT) in soggetto non portatore di una MICI e non altrimenti inquadrabile.

L'AIH è predominante nel sesso femminile e deve essere sospettata in qualsiasi paziente presentante:

1. malattia epatica acuta (ittero associato a incremento delle transaminasi, spesso ipergammaglobulinemia, in assenza di cause note di danno epatico o di assunzione di farmaci epatotossici).
2. malattia epatica cronica (ipertransaminasemia spesso fluttuante, associata ad ipergammaglobulinemia e positività degli autoanticorpi non organo specifici).
3. malattia autoimmune colestatica già nota (CBP o CSP) con marcato incremento delle transaminasi (overlap syndrome).
4. malattia extraepatica autoimmune associata ad alterazione degli indici di citolisi e/o colestasi.



## SEZIONE 2.

### La diagnosi

#### Scheda 2.1. Il sospetto clinico.

Sebbene una epatopatia colestatica cronica sia a volte di non facile diagnosi soprattutto quando completamente asintomatica, la precoce identificazione di segni e sintomi, prima della comparsa di complicanze importanti, è la migliore opportunità per una gestione efficace. Sintomi precoci possono essere il prurito diffuso accompagnato da senso di stanchezza. Il paziente presenta spesso lesioni da grattamento diffuse su tutto il corpo. La comparsa di ittero, urine scure e feci chiare e schiumose sono segni di una malattia in fase avanzata. Importante è l'anamnesi che deve valutare attentamente l'eventuale recente assunzione di farmaci potenzialmente epatotossici, ma anche di fitoprodotti ed alcol. La presenza del segno di Courvoisier (colecisti distesa e palpabile) deve orientare verso una causa extra-epatica.

Diversamente, il sospetto clinico di un'epatite autoimmune è guidato prevalentemente dalla presenza di sintomi sistemici quale febbre e prostrazione estrema in un soggetto che presenta spesso altre malattie autoimmuni in campo reumatologico, endocrinologico o gastroenterologico.

#### Scheda 2.2. Il sospetto laboratoristico.

Il riscontro occasionale di un'alterazione di parametri biochimici epatici in un soggetto asintomatico, spesso di sesso femminile, è la situazione più frequente. I test di laboratorio, così come le tecniche di imaging, sono essenziali per distinguere le epatopatie colestatiche da quelle a prevalente carattere epatocellulare.

Generalmente il paziente si presenta con un lieve-moderato innalzamento dei valori della  $\gamma$ GT e/o della fosfatasi alcalina con o senza ipertransaminasemia in una fase asintomatica o paucisintomatica. Tuttavia, il sospetto di malattia colestatica deve sempre esserci anche quando il rialzo delle  $\gamma$ GT è transitorio e si risolve spontaneamente. La persistenza per almeno 6 mesi di valori elevati di  $\gamma$ GT da soli o accompagnati da fosfatasi alcalina e transaminasi è la manifestazione biochimica più classica. L'alterazione di alcuni altri parametri di laboratorio può alimentare il sospetto, e tra questi soprattutto la bilirubina (>1.1 mg/dL) con predominanza della forma coniugata.

Il sospetto di epatite autoimmune si basa sul riscontro di livelli elevati di transaminasi (5-10x, talora anche di più), di solito con ALT superiore ad AST, generalmente in donne in cui siano state escluse le cause virali, alcolica, tossica e metabolica. Non di rado l'andamento della biochimica può essere fluttuante, con riduzione marcata delle transaminasi, talora sino a normalizzazione spontanea, e successiva ri-elevazione, per cui il monitoraggio longitudinale degli indici di citolisi assume in tali casi un ruolo importante.



## SEZIONE 3.

# La Colangite Biliare Primitiva

La CBP è una malattia infiammatoria autoimmune colestatica del fegato che può evolvere fino alla cirrosi biliare.

Le prime descrizioni della patologia risalgono alla metà del 1800 quando le diagnosi erano tardive e la maggior parte dei pazienti aveva un quadro avanzato di patologia tanto da essere denominata Cirrosi Biliare Primitiva (ancor prima definita con i termini di “colangite cronica non suppurativa” o “colangite autoimmune”). L'avanzamento delle tecniche diagnostiche permette oggi un riconoscimento precoce della patologia prima dell'evoluzione in cirrosi, complicanza che si presenta solo in un sottogruppo di pazienti. Alla luce di questo, la comunità scientifica mondiale di epatologia, da settembre 2015, ha modificato la denominazione in Colangite Biliare Primitiva.

La diagnosi si basa generalmente sulla presenza di test epatici indicativi di epatite colestatica associati alla presenza di anticorpi circolanti anti-mitocondrio (AMA) ed anti-nucleo specifici per la malattia (anti-gp210 ed anti-sp100) (Tabella 1). La biopsia epatica non è strettamente necessaria per la diagnosi.

La presenza degli anti gp-210 e/o anti sp-100 (20-40% dei casi) è associata ad una malattia più aggressiva con evoluzione più severa.

**Tabella 1.** Criteri diagnostici per la CBP\*.

1. Evidenza di colestasi: Fosfatasi Alcalina > v.n. (valore normale)
2. Positività anticorpale: AMA > 1:40 oppure anti-gp210 e/o anti sp-100 positivi
3. Istologia: colangite distruttiva non suppurativa
* Sono necessari 2 criteri su 3

A completamento si possono utilizzare:

- Risonanza magnetica dell'addome mirata allo studio delle vie biliari, in soggetti senza autoanticorpi sierici.
- Densitometria ossea vista la frequente associazione con osteoporosi.
- Qualora presente secchezza oculare, test di Schirmer (utilizzato per quantificare la secrezione lacrimale).

Formulata la diagnosi, l'epatologo può richiedere l'esenzione specifica per patologia (codice 008.571.6). In questo modo il paziente avrà diritto ad ecografia dell'addome, gastroscopia ed alcuni esami ematici, utilizzati per il monitoraggio della CBP.

### Scheda 3.1. Le indagini di laboratorio

Le indagini biochimiche di I livello includono:

- Indici di colestasi: soprattutto la fosfatasi alcalina, ma anche  $\gamma$ GT e bilirubina
- Indici di danno epatocitario: transaminasi (AST, ALT)

In presenza di alterazione di questi parametri, è indicato procedere alla valutazione di indagini di II livello:

- Indici di sintesi/stadiazione: tempo di protrombina (PT), colesterolo totale, piastrine
- Parametri immunologici: IgG, IgA, IgM, autoanticorpi organo- e non-organo-specifici (ANA, SMA, LKM, AMA, pANCA, anti sp-100, anti gp-210).

### Scheda 3.2. L'istologia

L'istologia epatica su biopsia mostra lesioni patognomoniche di colangite distruttiva non suppurativa (p.es. granulomi, etc) ed è necessaria: i) nel sospetto di CBP con AMA negativi (5-10% dei casi); ii) nei casi di risposta incompleta all'acido ursodesossilico (UDCA) per escludere diagnosi alternative; iii) in caso di elevati livelli di transaminasi e/o delle IgG, soprattutto per verificare la possibile presenza di sindrome da overlap con AIH.



### Scheda 3.3. La diagnostica non-invasiva

Come nel caso delle altre malattie epatiche, l'ecografia epatica può fornire informazioni utili su morfologia del parenchima epatico e segni di eventuale ipertensione portale. La stima della fibrosi epatica è possibile anche utilizzando metodiche non invasive: l'elastografia epatica (Fibroscan), a oggi la più utilizzata, è in grado di predire con accuratezza l'assenza di fibrosi e la fibrosi avanzata nelle CBP, ma non la fibrosi moderata. Una progressione di 2,1 kPa/anno aumenta il rischio di trapianto o scompenso epatico di 8 volte.

### Scheda 3.4. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

Il cardine della terapia è l'UDCA, a un dosaggio di 13-15 mg/kg/die. In Italia è disponibile anche il tauro-UDCA, che potrebbe avere dei vantaggi rispetto all'UDCA. Questi farmaci sono dispensabili dal SSN in NOTA AIFA n. 2 e possono essere prescritti dal MMG. Circa il 30-40% dei pazienti hanno una risposta biochimica nulla o incompleta alla terapia (definizione: fosfatasi alcalina >1.5 volte il valore superiore della norma dopo 12 mesi di terapia). Nel 2016 l'acido obeticolico (OCA) è stato registrato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana e dall'European Medicine Agency (EMA) per il trattamento della CBP con risposta incompleta in associazione all'UDCA oppure in pazienti intolleranti all'UDCA, ed è stato inserito come terapia di seconda linea dopo l'UDCA nelle linee guida europee. In Italia è ora prescrivibile presso centri di riferimento. L'aggiunta dell'OCA permette di raggiungere il controllo della malattia in circa metà dei pazienti. Il prurito è l'unico possibile effetto collaterale, che è lieve e si riduce dopo i primi mesi di terapia. Al momento varie molecole sono in fase di sperimentazione e alcune hanno dimostrato interessanti risultati in fase pre-clinica e clinica.

Nelle fasi avanzate di malattia si rendono necessarie terapie per le complicanze della cirrosi. Nelle cirrosi avanzate può essere necessario anche il trapianto di fegato, in una percentuale bassa di pazienti grazie a diagnosi e trattamento precoce.

Esistono inoltre delle terapie sintomatiche utili ad alleviare i sintomi. Per il prurito i farmaci più utilizzati sono gli antistaminici e la colestiramina. La prescrizione degli agenti farmacologici anti-prurito deve essere fatta per gradi partendo dagli agenti chelanti i sali biliari (colestiramina, 4-16 g/die), passando in caso di non risposta alla rifampicina (150-300 mg/die) che inducendo il citocromo P450 aumenterebbe il catabolismo dei sali biliari. In caso d'intolleranza o non risposta si passa alla sertralina (da 25 mg serali fino a un massimo di 75 mg) e quindi agli antagonisti degli oppiacei che però sono di difficile gestione a causa degli effetti collaterali. Sono in fase di studio due nuovi agenti inibenti il trasporto degli acidi biliari a livello del primo tratto dell'intestino. La secchezza oculare viene contrastata con l'utilizzo di lacrime artificiali; per l'osteoporosi si somministra vitamina D e calcio. Non è necessario trattare l'ipercolesterolemia in quanto non aumenta il rischio cardiovascolare.

### Scheda 3.5. Indicazioni per un corretto follow-up

I pazienti devono essere seguiti sempre anche dallo specialista e sottoposti a follow-up per il rischio di complicanze e per la diagnosi precoce di epatocarcinoma. In particolare, ogni 6 mesi si raccomanda l'esecuzione degli esami di funzione epatica (bilirubina, fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT, transaminasi, profilo proteico, alfa-fetoproteina nei pazienti maschi) ed annualmente l'esecuzione dell'ecografia epatica (ogni 6 mesi nei pazienti con cirrosi epatica). Il Fibroscan ha indicazione ogni 2 anni.

Alcuni scores permettono allo specialista di predire con discreta approssimazione la sopravvivenza del paziente e quindi di quantificare il rischio di giungere al trapianto epatico. È possibile così identificare i pazienti a basso rischio di evoluzione che possono essere affidati al MMG per il follow-up non necessitando di controllo specialistico.

Per il monitoraggio dello stato di mineralizzazione ossea è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea che è consigliabile ripetere ogni due anni.



## SEZIONE 4.

# La Colangite Sclerosante Primitiva

La diagnosi di CSP si basa sulla combinazione di manifestazioni cliniche (sintomi e segni di colestasi o astenia profusa), alterazioni laboratoristiche (in particolare aumento della fosfatasi alcalina e della  $\gamma$ GT), aspetti di imaging (alterazioni e irregolarità dell'albero biliare caratterizzate da stenosi e dilatazioni) ed immagini istologiche.

### Scheda 4.1 Le indagini di laboratorio

L'inquadramento del paziente richiede innanzitutto una valutazione laboratoristica. Le indagini biochimiche di I livello includono:

- Indici di colestasi: fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT, bilirubina
- Indici di danno epatocitario: transaminasi (AST, ALT)

In presenza di alterazione di parametri colestatici e/o citolitici è indicato procedere alla valutazione di indagini di II livello, che comprendono:

- Indici di sintesi: tempo di protrombina (PT), colesterolo totale
- Parametri immunologici: IgG, IgA, IgM, autoanticorpi organo- e non-organo-specifici (ANA, SMA, LKM, AMA)

Infine sono da ritenersi di III livello il dosaggio dei p-ANCA e della calprotectina fecale.

### Scheda 4.2. L'istologia

L'approfondimento istologico tramite biopsia epatica è un intervento diagnostico di competenza e decisione specialistica.

In particolare, la biopsia epatica è indicata nelle seguenti condizioni:

- a) Sospetta overlap con AIH
- b) Diagnosi di malattia a piccoli dotti se la colangio-RMN non dimostra le tipiche alterazioni dell'albero biliare
- c) Diagnosi differenziale con altre colangiopatie croniche
- d) Stadiazione di malattia
- e) Sospetto colangiocarcinoma

L'alterazione tipica anche se non patognomonica di CSP è rappresentata dalle lesioni dei dotti biliari con deposizione concentrica periduttulare "a buccia di cipolla" della fibrosi. L'esame istologico identifica, analogamente alla CBP, 4 stadi: 1) flogosi obliterativa dei dotti biliari; 2) fibrosi periduttale in assenza di epatite da interfaccia; 3) fibrosi perisetale; 4) cirrosi.

### Scheda 4.3. La diagnostica non invasiva

L'inquadramento del paziente con CSP prevede il ricorso a diverse metodiche diagnostiche strumentali sia in prima diagnosi che nel follow-up.

- Ecografia epatica: non è di grande ausilio nella diagnosi ma può fornire informazioni utili su: i) eventuale dilatazione delle vie biliari; ii) presenza di colelitiasi o calcolosi intraepatica; iii) morfologia del parenchima epatico; iv) segni di ipertensione portale; v) alterazioni della colecisti e/o delle vie biliari indicative di neoplasia.
- Risonanza magnetica nucleare dell'addome superiore con colangiografia (colangio-RMN): permette di valutare la morfologia delle vie biliari e può essere diagnostica di malattia quando sono coinvolti i dotti biliari più grossi.
- Elastografia epatica (Fibroscan): offre informazioni sulla perdita dell'elasticità del fegato dovuta all'ac-





cumulo di tessuto cicatriziale; un cut-off > di 9.6 kPa è indicativo di malattia avanzata. Il Fibroscan è soprattutto una metodica utile nel follow-up dei pazienti per valutare la progressione di malattia.

#### **Scheda 4.4. La diagnostica invasiva**

Colangio-pancreatografia retrograda perendoscopica (ERCP): in casi selezionati può essere utile soprattutto nella diagnosi differenziale di colangiti sclerosanti secondarie (ad esempio la colangite IgG4-correlata) o di stenosi delle vie biliari (benigne o maligne). Questa metodica permette oltre alla valutazione morfologica dell'albero biliare, il campionamento per la citologia (mediante brushing) ed il campionamento biotico. L'ERCP viene comunemente utilizzata in caso di complicanze della malattia: ad esempio in caso di stenosi delle vie biliari in cui è richiesta la dilatazione oppure per inserire dei dilatatori che permettono di aumentare il flusso biliare (stent).

#### **Scheda 4.5. Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?**

Non esiste un farmaco di provata efficacia per il trattamento della CSP. Tuttavia alcuni trattamenti possono giovare al paziente:

- UDCA: indicato alle dosi standard (15 mg/kg di peso corporeo). Non sono raccomandate dosi più alte in quanto hanno dimostrato un significativo aumento di complicanze dell'epatopatia rispetto al placebo.
- Farmaci immunosoppressori: sono indicati in associazione ad UDCA in caso di sindrome da overlap con l'epatite autoimmune. Si usa il prednisone alla dose di 60 mg/die per la prima settimana scalando fino a raggiungere il mantenimento di 7.5-10 mg/die. È possibile dimezzare il dosaggio del prednisone se si aggiunge azatioprina 50 mg al giorno, scalando progressivamente lo steroide e mantenendo l'azatioprina a lungo termine. Una valida alternativa è la budesonide alla dose iniziale di 9 mg/die in 3 somministrazioni per le prime 2 settimane, poi riducendo a 6 mg/die in 2 somministrazioni, fino al mantenimento di 3 mg. Di seconda linea in caso di non risposta sono il micofenolato mofetil, la ciclosporina ed il tacrolimus.
- Antibiotici: sono indicati nei casi di colangite batterica ed in particolare quelli diretti contro la flora batterica intestinale (ciprofloxacina in associazione a metronidazolo oppure vancomicina).
- Farmaci biologici: sono utilizzati per bloccare la componente infiammatoria nei pazienti che presentano CSP associata a MICI. Tra questi, gli anticorpi monoclonali diretti contro prodotti liberati dalle cellule infiammatorie (anti-TNF e anti-integrina linfocitaria  $\alpha 4\beta 7$  [vedolizumab]). L'uso di questi farmaci è raccomandato solo in centri specializzati.
- Farmaci per il prurito: sintomo molto fastidioso che può alterare la qualità di vita del paziente. (Vedi scheda 3.4).

#### **Scheda 4.6. Indicazioni per un corretto follow-up**

È estremamente importante che i pazienti siano seguiti sempre anche dallo specialista e che siano sottoposti ad un accurato follow-up per l'alto rischio di complicanze e per la diagnosi precoce di eventuali complicanze neoplastiche. In particolare è necessario che il follow-up del paziente venga distinto in un monitoraggio epatico ed in uno intestinale:

- Monitoraggio della malattia epatica: ogni 6 mesi l'esecuzione degli esami di funzione epatica (bilirubina, fosfatasi alcalina,  $\gamma$ GT, transaminasi, profilo proteico, Ca19-9), mentre l'esecuzione della colangio-RMN, con cadenza variabile, può essere riservata a casi particolari. Il Fibroscan ha indicazione ogni 2 anni.
- Monitoraggio della MICI: ogni 6 mesi il dosaggio della calprotectina fecale. In caso di colite ulcerosa si consiglia l'esecuzione di colonscopia con biopsie intestinali ogni 2 anni, utile per la diagnosi precoce di tumore del colon.
- Monitoraggio della mineralizzazione ossea: è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea ogni due anni.



## SEZIONE 5.

### L'epatite autoimmune e le sindromi da overlap

L'AIH è un'inflammatione cronica del fegato ad eziologia sconosciuta, con tendenza ad evolvere in cirrosi ed insufficienza epatica se non adeguatamente trattata. Predilige il sesso femminile con una frequenza di 3-4 volte superiore rispetto a quello maschile e può esordire in tutte le età. L'obiettivo fondamentale nella gestione del paziente con AIH è un rapido inquadramento della malattia ed un trattamento tempestivo. Dal punto di vista clinico, la malattia si caratterizza per un ampio spettro di condizioni che vanno dalla completa assenza di segni o sintomi a quadri di insufficienza epatica acuta che possono richiedere anche un trapianto urgente. I sintomi, quando presenti, sono caratterizzati da marcata astenia, malessere, poliartralgie e dispepsia fino a quadri di epatite acuta itterica del tutto indistinguibile dalle forme acute virali o tossiche. L'AIH deve essere considerata in diagnosi differenziale ogniqualvolta ci si trovi in presenza di un'ipertransaminasemia e/o cirrosi senza un'eziologia definita. Nel suo fenotipo classico, all'alterazione degli indici di citonecrosi epatica si associano un'ipergammaglobulinemia policlonale IgG e la presenza di autoanticorpi circolanti non organo specifici. La diagnosi si fonda sul riscontro di più elementi clinici, laboratoristici ed istologici, nessuno dei quali tuttavia è patognomonico di malattia. In assenza di un test diagnostico specifico si è reso necessario lo sviluppo di score diagnostici che utilizzando i diversi parametri sopra menzionati consentono di elaborare un punteggio numerico che indica la probabilità di diagnosi di AIH (Tabella 2).

**Tabella 2.** Score diagnostico per AIH.

Parametro	Punteggio
ANA o SMA $\geq$ 1:40	1
ANA o SMA $\geq$ 1:80	2
LKM $\geq$ 1:40	2
SLA/LP qualunque titolo	2
IgG o $\gamma$ -globuline > limite superiore di normalità	1
IgG o $\gamma$ -globuline > 1.1x il limite superiore di normalità	2
Esame istologico:	
compatibile con AIH	1
tipico per AIH	2
non tipico per AIH	0
Assenza di marcatori di epatite virale:	
No	0
Si	1

Punteggio: < 6 indica diagnosi improbabile, tra 6 e 7 diagnosi probabile,  $\geq$  8 diagnosi definita

Alcuni pazienti con AIH presentano simultaneamente o in modo sequenziale alterazioni biochimiche, sierologiche o istologiche caratteristiche della CBP o della CSP. Queste situazioni vengono correntemente definite come "sindromi da overlap". Non esistono a tutt'oggi criteri internazionali che definiscono queste condizioni. Dal punto di vista pratico il problema di indentificare questi pazienti è legato alla necessità di affiancare alla terapia della sindrome colestatica un trattamento steroideo per il controllo della componente infiammatoria o viceversa. Poiché il più importante marcatore della componente epatitica a livello istologico è rappresentato dalla necrosi periportale, la biopsia epatica è fondamentale per il corretto inquadramento dei pazienti con una sindrome da overlap. Alcuni pazienti con concomitanti caratteristiche sia di tipo epatitico che colestatico



sembrano trarre beneficio da una terapia di combinazione con UDCA e immunosoppressori. Il suggerimento della letteratura è quello di identificare per ogni singolo paziente il fenotipo prevalente, sia esso epatitico o colestatico e di trattarlo inizialmente con una monoterapia riservandosi poi di integrarla con un secondo farmaco in caso di mancata risposta.

### **Scheda 5.1. Le indagini di laboratorio**

Gli esami di I livello utili nella identificazione di un'AIH sono rappresentati da:

- esclusione di altre cause di epatopatia, ed in particolare virus e malattie metaboliche (resistenza insulinica, diabete, sindrome metabolica, dislipidemie)
- AST, ALT,  $\gamma$ GT, fosfatasi alcalina, elettroforesi sieroproteine, dosaggio quantitativo IgG, ecografia dell'addome superiore.

In presenza di elementi suggestivi (ipertransaminasemia, ipergammaglobulinemia) per una diagnosi di AIH si procede ad esami di II livello, di prevalente competenza specialistica:

- anticorpi anti-nucleo (ANA), anticorpi anti-muscolo liscio (SMA), anticorpi anti-mitosomi di fegato e rene (LKM1), anticorpi anti-citosol epatico (anti-LC1), anticorpi anti-antigene solubile epatico (anti-SLA/LP). In assenza di queste reattività, se il sospetto clinico persiste è indicata la ricerca di anticorpi anti-antigeni citoplasmatici dei neutrofili (p-ANCA).

Sulla base del profilo autoanticorpale l'AIH è classificata in due sottotipi: Tipo 1 (positività di ANA, SMA, SLA/LP), Tipo 2 (positività di anti-LKM1 e/o anti-LC1). I due sottotipi differiscono dal punto di vista epidemiologico ma non clinico.

### **Scheda 5.2. L'istologia**

La decisione di eseguire una biopsia per la diagnosi di AIH spetta allo specialista ed è da considerarsi un'indagine di III livello. La biopsia è un elemento irrinunciabile per la diagnosi di AIH in quanto consente il riscontro di quegli elementi che sono caratteristici anche se non patognomonicamente della malattia. La biopsia fornisce la descrizione di aspetti dell'infiammazione che sono caratteristici dell'AIH (infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare, necrosi periportale, rosette infiammatorie, emperipolesis). Nelle forme ad esordio acuto prevale l'infiltrato lobulare con corpi acidofili e necrosi pericentrale. La definizione del grado di attività dell'infiammazione e dallo stadio della malattia sono rilevanti, oltre che per la diagnosi, anche nella decisione del tipo di trattamento. Una cirrosi istologica infatti è presente nel 25-30% dei casi di AIH all'esordio. Nei casi ad esordio acuto in diagnosi differenziale con le epatiti virali o tossiche, l'istologia può essere l'unico elemento che consente di identificare correttamente l'eziologia autoimmune. Nel contempo in presenza di un fenotipo di malattia non completamente suggestivo per la diagnosi di AIH, l'istologia può fornire importanti elementi di diagnosi differenziale.

### **Scheda 5.3. La diagnostica non invasiva**

L'imaging (ecografia, TC, RM) non aggiunge elementi rilevanti per la diagnosi di AIH se non nel documentare segni di malattia evoluta. Nel monitoraggio longitudinale della malattia è sufficiente programmare l'esecuzione di un'ecografia dell'addome superiore con cadenza annuale e nei soggetti con cirrosi già presente all'esordio, a cadenza semestrale, è utile per il controllo del rischio di insorgenza dell'epatocarcinoma (HCC).

L'elastografia epatica (Fibroscan) è stata solo di recente validata nei pazienti con malattia epatica autoimmune. L'esecuzione del Fibroscan alla diagnosi può risentire negativamente dell'intensa attività infiammatoria sovrastimando lo stadio di malattia. Nei pazienti da almeno sei mesi in trattamento e con normalizzazione di parametri biochimici, il Fibroscan offre un utile strumento di monitoraggio non invasivo della malattia. Un cut-off di 16 kPa sembra identificare correttamente uno stadio di cirrosi nell'unico studio di validazione di questa metodica nell'AIH.

Prima di iniziare il trattamento, in particolare nelle donne in menopausa, è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea che è consigliabile ripetere ogni due anni.



## Scheda 5.4 Quali trattamenti farmacologici sono raccomandati?

L'obiettivo del trattamento dell'AIH è di ottenere una completa e persistente remissione dell'attività infiammatoria nel fegato (Histology Activity Index >3) e come end points secondari la normalizzazione dei valori delle transaminasi e delle IgG. Lo schema di trattamento deve essere personalizzato sulla base delle caratteristiche del paziente. Il prednisone o metilprednisolone al dosaggio di 1 mg/kg/die è il farmaco da utilizzare all'inizio della terapia a cui viene affiancata l'azatioprina dopo circa due settimane al dosaggio di 50 mg/die successivamente incrementabile fino a 1-2 mg/kg/die compatibilmente con l'assenza di effetti collaterali o tossicità e la risposta al trattamento stesso. Prima di iniziare il trattamento con azatioprina è suggeribile controllare il dosaggio di amilasi e lipasi per identificare l'esistenza di un'iperenzimemia pancreatica preesistente alla somministrazione del farmaco. Il dosaggio dello steroide potrà essere ridotto di 5-10 mg/settimana fino ad un mantenimento di 5-10 mg/die compatibilmente con il controllo di attività della malattia. La riduzione dello steroide deve essere guidato dalla risposta biochimica ed individualizzato per ogni singolo paziente. Lo steroide in monoterapia è preferibile in presenza di intolleranza o tossicità all'azatioprina oppure in caso di diagnosi non sicura in quanto la risposta al trattamento può essere utilizzata come elemento *ex-juvantibus* di supporto alla diagnosi stessa. In alternativa all'azatioprina, in caso di tossicità, può essere utilizzato il mofetil micofenolato (MMF, prescrivibile dallo specialista con piano terapeutico). I dati della letteratura indicano che il MMF è efficace nel controllare la malattia nei pazienti che hanno mostrato un'intolleranza all'azatioprina, ma sembra di modesta efficacia nei pazienti primitivamente non responsivi all'azatioprina. Sulla base dei risultati ottenuti in un trial internazionale un trattamento alternativo al prednisone nei pazienti naive è rappresentato dalla budesonide (off label) al dosaggio di 3 mg 3 volte al dì in associazione all'azatioprina. Il suo utilizzo è controindicato nei pazienti cirrotici perché l'estrazione del farmaco con il "primo passaggio" epatico è ridotta a causa degli shunts porto-sistemici secondari all'ipertensione portale e inoltre può favorire la trombosi portale. I pazienti candidabili a questo trattamento sono quelli in cui sono prevedibili gravi effetti collaterali della terapia steroidea tradizionale. La terapia di mantenimento va protratta per almeno 3 anni e per almeno 24 mesi dopo il raggiungimento della remissione biochimica, prima di intraprendere un tentativo di sospensione dello steroide per proseguire in monoterapia con la sola azatioprina. Se l'attività di malattia rimane controllata con il solo immunosoppressore si potrà poi procedere ad un tentativo di completa sospensione del trattamento, prima della quale può essere indicata la ripetizione di una biopsia in quanto il riscontro di una residua attività infiammatoria (HAI >3), anche in presenza di una persistente normalità delle transaminasi e delle IgG, rende la probabilità di riattivazione di malattia molto elevata.

L'integrazione con vitamina D e la somministrazione di bifosfonati (Nota AIFA n. 79) è utile per la prevenzione dell'osteoporosi.

## Scheda 5.5. Indicazioni per un corretto follow-up

I controlli biochimici all'inizio del trattamento combinato con prednisone e azatioprina devono essere frequenti (ogni 2-4 settimane) fino alla normalizzazione dei parametri biochimici e il raggiungimento di un dosaggio di mantenimento dello steroide. Successivamente potranno essere estesi ad 1-3 mesi.

I pazienti con epatite autoimmune richiedono un monitoraggio continuo nel corso della vita in quanto le riattivazioni di malattia sono frequenti anche dopo una completa remissione biochimica. Un relapse dopo completa sospensione del trattamento si verifica spesso entro 12 mesi.

Oltre al controllo dei parametri biochimici i pazienti con AIH devono eseguire un'ecografia addominale una volta l'anno ed in quelli in remissione farmacologica il Fibroscan ogni 2 anni.

Nei pazienti cirrotici l'esecuzione dell'ecografia addominale ha cadenza semestrale. In base alla valutazione dello specialista saranno decisi i controlli endoscopici per il monitoraggio delle varici esofagee.



## SEZIONE 6.

### Inquadrare il paziente nel suo contesto generale di salute

#### Scheda 6.1. Quali altre patologie è opportuno ricercare in pazienti con epatopatia autoimmune e colestatica?

Nei pazienti con AIH e con CBP o CSP è opportuno considerare la possibile presenza di altre patologie extraepatiche ad eziologia autoimmune (Tabella 3) e non autoimmune (Tabella 4).

**Tabella 3.** Patologie extraepatiche ad eziologia autoimmune più frequenti.

Epatite autoimmune	Colangite biliare primitiva	Colangite sclerosante primitiva
Tiroidite di Hashimoto	Sindrome di Sjogren	MICI (colite ulcerosa/M. di Crohn)
Artrite reumatoide	Tiroidite di Hashimoto	
Sindrome di Sjogren	Sindrome di Raynaud	
Vitiligine	Sclerodermia/CREST	
Glomerulonefrite	Artrite reumatoide	
Celiachia	Vitiligine	
Diabete mellito tipo I	LES	
	Polimiosite	
	Celiachia	

**Tabella 4.** Condizioni non autoimmuni associate frequentemente alle epatopatie croniche autoimmuni e colestatiche ed indicazioni sulla gestione.

Condizione	Gestione
<u>Osteopenia/osteoporosi</u> : valutazione con DEXA lombare e femorale.	Supplemento di calcio e vitamina D ed eventualmente bifosfonati.
<u>Deficit di vitamine liposolubili</u> : è opportuno dosare la vitamina D, la vitamina A e la vitamina K nelle forme colestatiche, la vitamina D nell'epatite autoimmune. Nelle epatopatie avanzate con allungamento dell'INR dosaggio vitamina K.	Integrazione delle vitamine carenti.
<u>Dislipidemie</u> : l'ipercolesterolemia è frequente nelle colestasi ma si caratterizza per valori alti di HDL e quindi non rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare. Se viceversa si associa a bassi livelli di HDL si inquadra in una dislipidemia a rischio cardiovascolare.	Se alti livelli di HDL: nessun trattamento. Se bassi livelli di HDL: fibrati o statina.

#### Scheda 6.2. Quando è necessario il coinvolgimento di altri specialisti?

I pazienti con epatopatie autoimmuni e colestatiche spesso presentano manifestazioni cliniche dipendenti da un interessamento sistemico tanto da necessitare di un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di altri specialisti.



## **CBP**

Endocrinologo: gestione disfunzioni tiroidee (spesso ipotiroidismo).

Immuno-reumatologo: gestione altre patologie autoimmuni sistemiche; prevenzione e/o gestione dell'osteoporosi.

## **CSP**

Gastroenterologo: ricerca e/o gestione di MICI e sorveglianza tumore del colon nei pazienti con MICI.

Endoscopista: gestione endoscopica delle stenosi biliari.

## **AIH**

Endocrinologo: gestione disfunzioni tiroidee.

Diabetologo: gestione del diabete tipo 1 o indotto da terapia steroidea.

Immuno-reumatologo: gestione di altre patologie autoimmuni sistemiche; prevenzione e/o gestione dell'osteoporosi indotta dalla terapia steroidea.

Gastroenterologo: diagnosi e/o gestione della celiachia.

Dermatologo: diagnosi e gestione manifestazioni cutanee.

## **Scheda 6.3. Il paziente, la famiglia e oltre**

Comunicare ad un paziente che è affetto da una malattia cronica di fegato ad incerta evoluzione e che necessita di monitoraggio e cure a vita ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita, legato alla "paura" di una patologia poco frequente e della quale spesso non ha sentito parlarne, e molto spesso ancora asintomatica (e quindi poco auto-valutabile).

Il MMG ha il compito importante di guidare il paziente ed i suoi familiari, in sintonia con lo specialista Epatologo, verso un intervento di educazione mirato a conoscere la malattia, a come intervenire e come controllarla, e che affianchi la prescrizione farmacologica. Obiettivo finale dell'intervento sarà l'empowerment, processo attraverso cui il soggetto acquisisce la conoscenza del problema necessaria per la partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche, condizione indispensabile per garantire aderenza al trattamento e compliance.

Il paziente ed i familiari devono sapere che la malattia non è guaribile, che la prescrizione terapeutica richiede un monitoraggio e delle variazioni nel tempo, che la terapia spesso comporta effetti collaterali, che la malattia può presentare complicanze trattabili con opzioni mediche e chirurgiche, che è necessario recarsi periodicamente al centro specialistico di riferimento.

L'esistenza di associazioni di malati portatori della stessa condizione patologica può rappresentare un valido ed efficace supporto nell'affrontare le criticità di gestione della malattia stessa. In Italia, è stata da poco istituita l'associazione dei pazienti con malattia autoimmune del fegato che attraverso il proprio sito web (<http://www.amafonlus.it>) mette a disposizione degli iscritti consigli pratici e suggerimenti utili alla gestione di vari aspetti clinici e burocratici legati alla malattia.



## SEZIONE 7. Il trapianto

### Scheda 7.1. Il timing per la chirurgia.

Il trapianto di fegato è indicato nel paziente affetto da:

- CBP: in caso di malattia epatica scompensata, ipertensione portale complicata o prurito incontrollabile ed intollerabile refrattario a tutte le terapie mediche disponibili.
- CSP: il colangiocarcinoma non è più un criterio di esclusione per il trapianto, casi strettamente selezionati sulla base di indagini radiologiche e marcatori biologici possono essere inseriti in lista trapianto. I pazienti con CSP e colite ulcerosa devono essere sottoposti a colonscopia ogni anno prima e dopo il trapianto a causa del rischio più elevato di sviluppare il cancro del colon.
- AIH: in caso di malattia epatica scompensata, o in caso di insufficienza epatica acuta, quando un trattamento immunosoppressivo è di solito inefficace e potenzialmente deleterio per il rischio di sepsi.

### Scheda 7.2. Le competenze dell'epatologo.

L'epatologo di riferimento dovrebbe far parte di un team multidisciplinare all'interno del Centro Trapianti e dovrebbe essere in grado di gestire:

- le complicanze della malattia scompensata epatica (es. sanguinamento da varici esofagee, scompenso ascitico, encefalopatia, etc...);
- la valutazione per eventuale inserimento in lista d'attesa per trapianto di fegato;
- il paziente nel periodo pre- e post-trapianto, compresa la terapia immunosoppressiva che il paziente inizierà dopo il trapianto stesso;
- la prevenzione delle complicanze a breve e lungo termine post-trapianto

### Scheda 7.3. Le competenze del MMG.

Il MMG riveste un ruolo importante nella gestione del paziente candidato al trapianto di fegato sia in fase pre-trapianto che nel post-trapianto, collaborando con lo specialista per la risoluzione delle problematiche cliniche di base (gestione delle infezioni, mantenimento dello stato nutrizionale, monitoraggio delle terapie e dello stato idrodinamico) ma anche interagendo con familiari e conviventi. È pertanto fondamentale che il MMG ed il personale medico del centro trapianti siano in stretto contatto per tutto il periodo che precede ma anche di quello che segue l'intervento attraverso linee telefoniche e mail dedicate.

Nella fase pre-trapianto, l'aderenza del paziente ai programmi diagnostico-terapeutici deve essere assicurata. L'insorgenza di complicanze o la non aderenza ai programmi di monitoraggio deve essere tempestivamente segnalata al centro trapianti.

Paziente e familiari/conviventi devono ricevere le proposte vaccinazioni sia nel periodo di attesa che nel post-trapianto.

Nel periodo successivo al trapianto, è auspicabile che sia il paziente che il MMG ricevano dal centro trapianti un elenco di farmaci non somministrabili al paziente. L'eventuale insorgenza di una patologia extra-epatica rilevante deve essere segnalata allo specialista Epatologo e di conseguenza concordata la gestione.



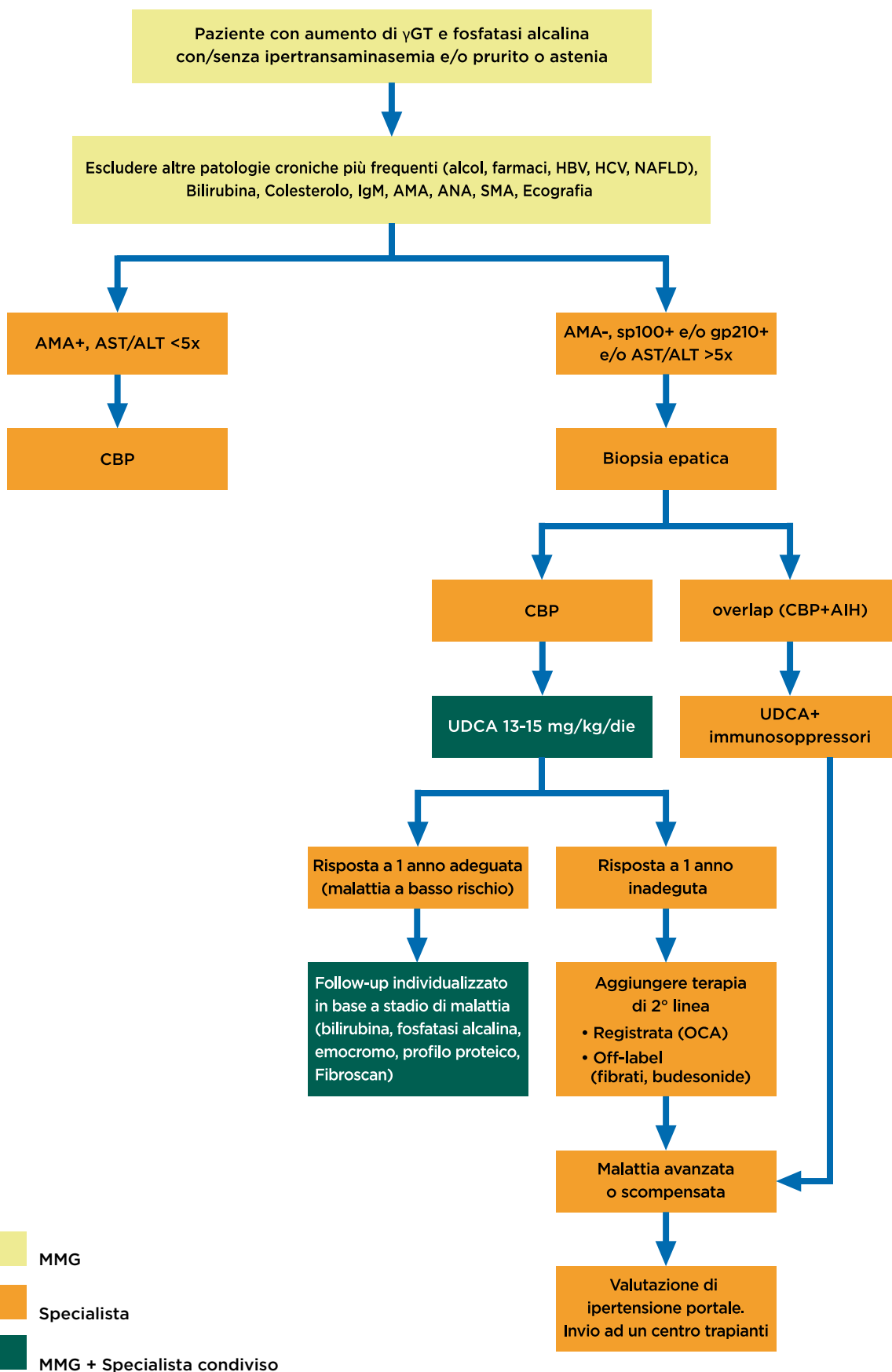
## Per saperne di più

- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-172.
- Lleo A, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6:25906.
- Karlsen TH. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* 2017.
- Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193-2213.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971-1004.



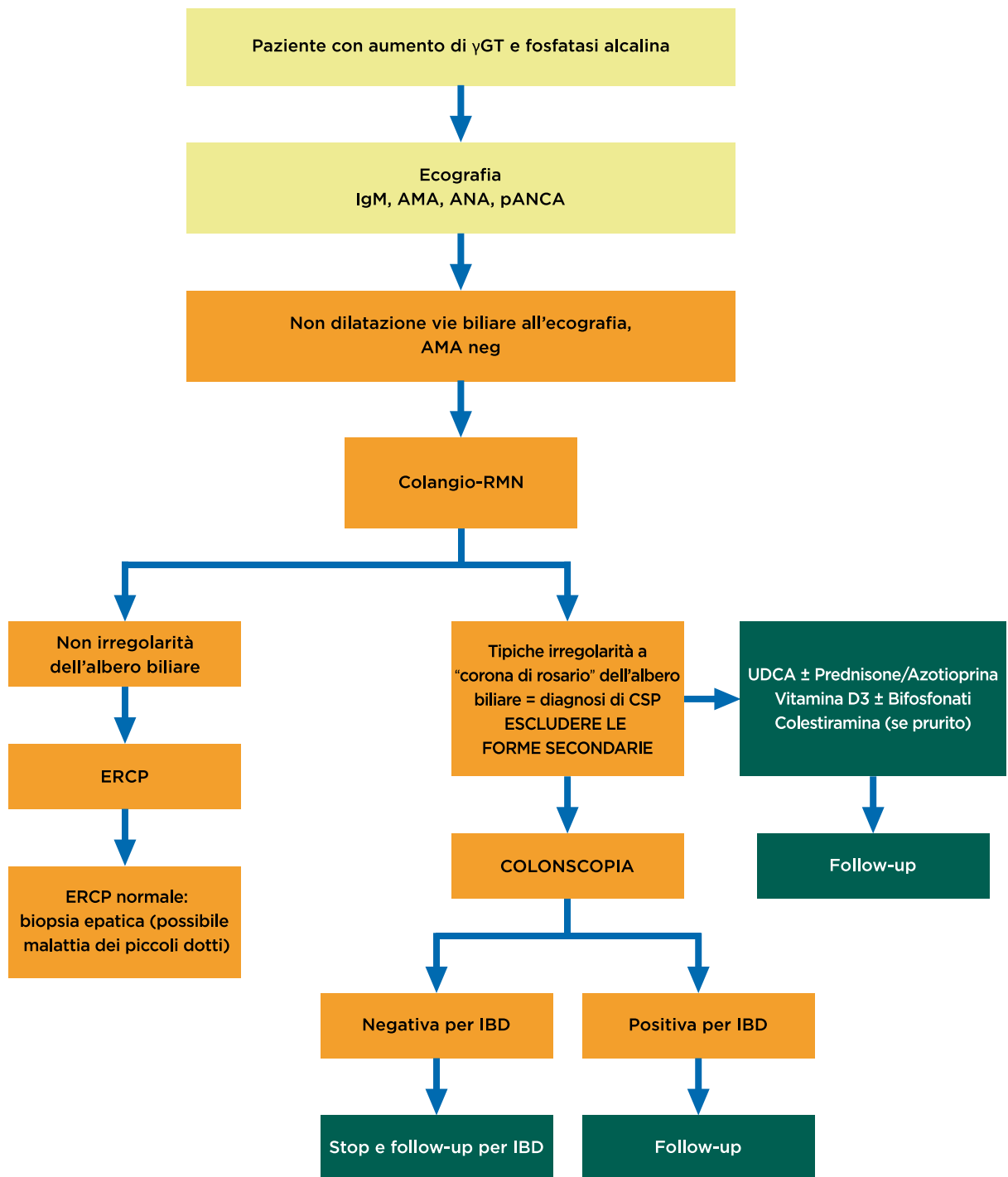


## CBP flow-chart diagnostico-terapeutica





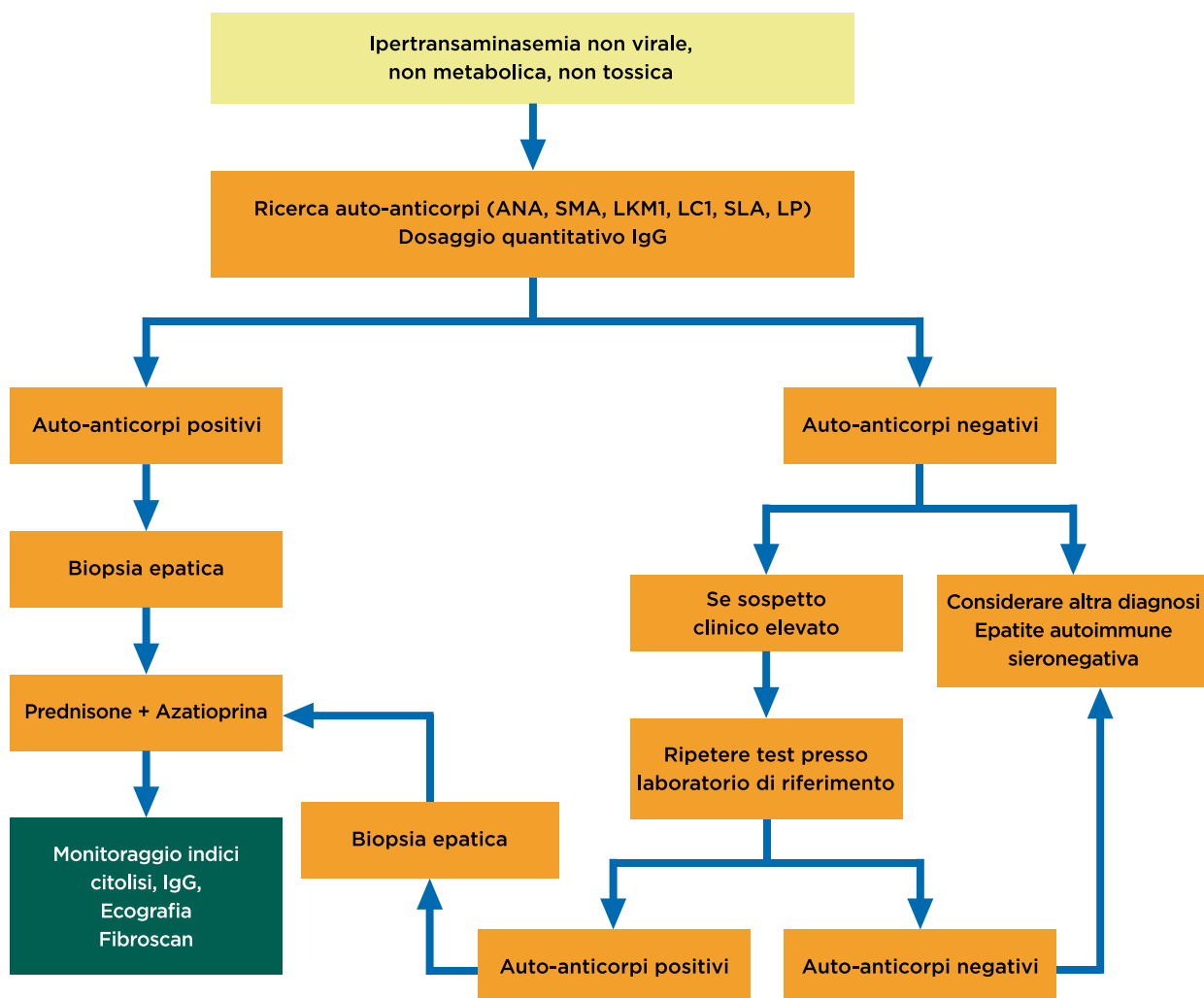
## CSP flow-chart diagnostico-terapeutica





# AIH

## flow-chart diagnostico-terapeutica



-  MMG
-  Specialista
-  MMG + Specialista condiviso