

Fattori di rischio dell'epatopatia alcolica

FABRIZIO MAGNOLFI

U.O. Gastroenterologia, Azienda USL 8 - Arezzo

L'epatopatia è la conseguenza più attesa dell'abuso alcolico dal momento che il fegato è la sede dove avviene prevalentemente la metabolizzazione dell'alcol. In realtà non tutti gli alcolisti cronici sviluppano un danno epatico e l'incidenza di cirrosi all'esame autoptico è in questi soggetti del 10-15% (1).

Certamente l'entità del consumo medio delle bevande alcoliche è il fattore di rischio principale per la genesi del danno epatico. Ma non c'è accordo nell'identificare un limite di sicurezza nei consumi di alcolici. Col progredire delle conoscenze epidemiologiche e biologiche dei danni da alcol si è assistito ad una progressiva diminuzione della cosiddetta "soglia di rischio", inizialmente individuata in 160 grammi da Leibach (2). La dose considerata attualmente tossica per la maggior parte degli individui è superiore a 40-80 g di alcol al giorno, anche se i vari studi rivolti a identificare una dose di alcol giornaliera presumibilmente priva di effetti lesivi hanno in pratica dimostrato una sostanziale imprevedibilità delle conseguenze dell'alcol sull'organismo (3).

Oltre al consumo medio giornaliero di alcol, pare molto importante anche la durata dell'abuso. Infatti, nessun soggetto che assuma più di 160 grammi di alcol/die sviluppa cirrosi se la durata dell'introito etanologico è inferiore a cinque anni. Se invece tale consumo si mantiene per più di vent'anni circa il 50% dei pazienti sviluppa questa patologia. Non vi è correlazione col tipo di bevanda assunta, ma solo con il suo contenuto alcolico, in quanto gli altri numerosi costituenti non risultano essere epatotossici. Da rilevare inoltre che il consumo quotidiano protratto risulta più dannoso di quello saltuario, tanto che viene raccomandato di non assumere alcol per almeno due giorni alla settimana.

In definitiva il rischio di epatopatia è legato principalmente al consumo continuativo di grandi quantità di alcolici per molti anni.

Per quanto riguarda il sesso, è ormai accertato che quello femminile è più suscettibile all'epatopatia alcolica rispetto al maschile, ritenendosi tossiche per le donne dosi alcoliche del 30% inferiori a quelle indicate per gli uomini. Nelle donne si osserva un rischio maggiore di progressione dell'epatite verso la cirrosi anche dopo l'astensione dall'alcol (4,5).

La malnutrizione che spesso si accompagna all'abuso alcolico può pure giocare un ruolo nel provocare un danno epatico, agendo in maniera sinergica con l'alcol. Infatti, le carenze nutrizionali, ed in particolare quella proteica, possono favorire l'effetto tossico dell'alcol causando un deficit di aminoacidi e di enzimi epatici. Una dieta corretta potrebbe quindi alzare la soglia di rischio per i danni epatici alcol-correlati, ma è altrettanto probabile che oltre un certo livello di consumo alcolico la dieta non eserciti più alcun ruolo protettivo.

Per spiegare la diversa suscettibilità individuale al danno da alcol, si è ricorsi soprattutto alla genetica. Purtroppo la tipizzazione HLA dei pazienti con cirrosi alcolica, su cui si erano riposte molte speranze, è stata inconclusiva (6). La differente velocità di eliminazione dell'alcol, che può variare del 300% da un individuo all'altro, può essere correlata ad un polimorfismo genico dei due principali sistemi enzimatici che metabolizzano l'alcol: l'alcol deidrogenasi ed il sistema di ossidazione microsomiale dell'etanolo. Le differenze genetiche determinano modificazioni della velocità di ossidazione dell'etanolo e di produzione dell'acetaldeide. Gli alcolisti presentano livelli plasmatici di acetaldeide superiori alla norma dopo l'assunzione di alcol; ciò potrebbe essere conseguenza del consumo cronico oppure di una anomalia genetica primitiva, quale ad esempio, un deficit di attività dell'acetaldeide deidrogenasi.

Sempre più importanza, infine, si attribuisce recentemente ai virus epatitici B e C nel condizionare la severità dell'epatopatia in alcolisti cronici. In particolare nei pazienti con epatopatia alcolica grave è stata osservata un'alta prevalenza di anticorpi antiHCV (7).

Patogenesi del danno epatico

Le alterazioni metaboliche e le lesioni che compaiono nel fegato in seguito all'assunzione eccessiva

di alcol sono essenzialmente la conseguenza del suo metabolismo in quest'organo. Gli epatociti presentano tre vie principali di metabolizzazione dell'etanolo: la via citosolica delle alcol deidrogenasi (ADH), il sistema microsomiale delle ossidasi a funzione mista localizzato a livello del reticolo endoplasmatico liscio (MEOS) e la catalasi presente nei perossisomi (8,9).

Le alcol deidrogenasi sono un gruppo di oltre 20 isoenzimi a sede citoplasmatica, attivamente impegnati nell'ossidazione dell'alcol utilizzando come coenzima il NAD (nicotinamide-adenin- dinucleotide). In seguito all'assunzione alcolica vengono quindi a determinarsi concentrazioni citoplasmatiche di NADH elevate, con aumento del rapporto NADH/NAD. L'aumentato potere riducente cellulare è il principale responsabile di gran parte delle alterazioni metaboliche alcol-indotte; infatti un gran numero di reazioni vengono ad essere spostate verso la produzione di composti ridotti. La produzione del lattato risulta aumentata con la possibilità di una iperlattacidemia che, attraverso l'alterata escrezione di acido urico a livello del tubulo distale del rene, può determinare l'instaurarsi di una iperuricemia secondaria. L'aumentata disponibilità epatica dell'alfa-glicerofosfato, la ridotta utilizzazione dell'acetato e la diminuita ossidazione degli acidi grassi per il blocco del ciclo di Krebs determinano l'accumulo intracellulare dei trigliceridi.

Esiste anche una seconda via di ossidazione dell'etanolo in acetaldeide operata da enzimi localizzati nei microsomi della cellula epatica e in particolare da uno specifico citocromo chiamato P-450 (2E1) che ha un'alta specificità per l'etanolo. Questo sistema alterativo di ossidazione presenta la caratteristica dell'inducibilità per cui si attiva quando l'alcolemia raggiunge livelli elevati ed aumenta specialmente durante l'assunzione cronica, attraverso un'iperplasia del reticolo endoplasmatico liscio. Ciò spiega il fenomeno della tolleranza metabolica non solo nei confronti dell'alcol etilico ma anche di vari farmaci. La prevalenza del citocromo P450 (2E1) nella zona perivenulare potrebbe aiutare a capire la selettiva tossicità dell'alcol in questa regione, sia per l'elevata produzione di acetaldeide che comporta anche la formazione di radicali liberi in grado di promuovere la lipoperossidazione, sia perché tale citocromo attiva molti xenobiotici a metaboliti tossici.

Il terzo e di gran lunga meno importante sistema di ossidazione dell'etanolo è rappresentato dalla catalasi in presenza di perossido di idrogeno; questo sistema, localizzato a livello dei perossisomi, contribuisce in maniera minima al metabolismo dell'alcol in quanto in condizioni fisiologiche la disponibilità di acqua ossigenata è bassa.

Qualunque sia il sistema enzimatico di metabolizzazione dell'etanolo il risultato è la produzione di acetaldeide, composto altamente reattivo, che, comportando un rischio per l'epatocita, tende ad essere rapidamente metabolizzato per il 90% ad acetato in sede mitocondriale ad opera dell'aldeide deidrogenasi, di cui sono stati identificati 5 isoenzimi con distribuzione subcellulare diversa. Il polimorfismo genetico documentato per l'isoenzima mitocondriale potrebbe svolgere un ruolo importante nella predisposizione al danno epatico (10). Durante l'assunzione cronica di etanolo si assiste ad un incremento dei livelli tissutali di acetaldeide, la quale, per la natura elettrofila del gruppo carbonile è in grado di reagire con molecole, proteiche in particolare, che presentano gruppi nucleofili, dando origine alla formazione di addotti stabili, che comportano sempre una riduzione più o meno marcata dell'attività funzionale della proteina con gravi ripercussioni sulla fisiologia cellulare. In particolare gli addotti che derivano dalla reazione con la subunità alfa della tubulina provocano una disfunzione del sistema microtubulare con ripercussioni sul trasporto e sulla secrezione proteica e conseguente accumulo di proteine all'interno della cellula, seguito da degenerazione epatocitaria fino alla necrosi.

Durante le varie tappe dell'ossidazione dell'etanolo, ed in particolare a livello microsomiale, e per l'azione di enzimi ossidativi (aldeide -ossidasi, xantinoossidasi) sull'acetaldeide (8) si possono formare radicali liberi (anione superossido), che l'epatocita non è in grado di eliminare in rapporto al deficit alcol-correlato dei sistemi antiossidanti (glutazione, a-tocoferolo). I radicali liberi comportano perossidazione lipidica, che, oltre al danno di membrana comporta la produzione di aldeidi altamente tossiche in grado di stimolare nei lipociti attivati la sintesi delle varie componenti della matrice extracellulare (11).

Si ritiene che anche meccanismi immunitari intervengano nella patogenesi del danno epatico da etanolo; l'alcol è infatti in grado di alterare alcune strutture della membrana epatocitaria facilitando l'esposizione di neoantigeni. Inoltre l'acetaldeide, formando addotti con varie proteine cellulari, ne modifica le caratteristiche strutturali ed antigeniche.

Quadri anatomici clinici

Le malattie epatiche indotte dall'abuso alcolico sono rappresentate essenzialmente da steatosi, fibrosi, epatite alcolica e cirrosi, che spesso coesistono nello stesso paziente.

Mentre però la steatosi costituisce una precisa conseguenza dell'eccessiva assunzione di etanolo, l'epatite alcolica e la cirrosi si sviluppano in un numero più limitato di soggetti. Si è soliti accettare una precisa sequenza cronologica nell'insorgenza delle lesioni da alcol, nel senso che la steatosi precede abitualmente l'epatite alcolica e questa la cirrosi. In alternativa alla via classica è stata evidenziata la possibilità dell'evoluzione diretta della steatosi in fibrosi e quindi in cirrosi, in assenza di una franca epatite alcolica che funga da anello di congiunzione (12).

Anche il carcinoma epatocellulare può costituire in alcuni soggetti con cirrosi una conseguenza dell'abuso alcolico.

Steatosi epatica

La steatosi epatica consiste nell'accumulo intraepatocitario di trigliceridi a causa di due eventi, uno extra epatico ed uno intraepatico. A livello extraepatico l'etanolo facilita l'assorbimento intestinale dei chilomicroni ed aumenta la lipolisi periferica (in modo adrenergico-dipendente), sovraccaricando il fegato di acidi grassi liberi. A livello intraepatico l'etanolo deprime l'ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale e ne stimola la sintesi attivando la via del sistema dell'alfaglicerofosfato.

I vacuoli di trigliceridi, inizialmente di piccola taglia, confluiscono poi in grossi elementi che arrivano ad occupare pressoché tutto il volume cellulare e possono giungere a dimensioni così rilevanti (forma macrovescicolare) da dislocare il nucleo in posizione eccentrica facendo assumere all'epatocita un aspetto ad anello con castone o addirittura causandone lo "scoppio" con conseguente costituzione di cisti adipose. Talvolta invece l'accumulo lipidico mantiene un aspetto microvescicolare caratterizzato da piccolissime gocce lipidiche che circondano il nucleo centrale.

L'accumulo lipidico si verifica prevalentemente nella zona centrolobulare e non comporta sostanziali alterazioni acinari: non si rilevano fenomeni necrotici o infiammatori; talvolta sono presenti dei lipogranulomi in sede perivenulare che possono scomparire senza sequele oppure evolvere verso gradi diversi di fibrosi perivenulare (steato-fibrosi). Il quadro istologico è comunque del tutto reversibile se cessa l'abuso alcolico.

Da punto di vista clinico la steatosi risulta di solito asintomatica; solo occasionalmente si manifesta con dolorabilità epatica, anoressia, nausea, vomito, segni di colestasi fino all'ittero conclamato. L'esame obiettivo dimostra un'epatomegalia di consistenza parenchimatosa, a superficie liscia e margine inferiore smusso; gli esami di laboratorio possono essere del tutto normali oppure esprimere un lieve rialzo delle transaminasi e della gamma-GT; l'ecografia dimostra un quadro di "bright liver" ad ecostruttura omogenea (fig. n. 1) oppure di steatosi focale sia, più frequentemente, di tipo ipoecogeno, sia di tipo iperecogeno. Trattandosi di tecnica non invasiva, innocua e ripetibile l'ecografia è particolarmente indicata per documentare la reversibilità della steatosi dopo la cessazione dell'abuso alcolico.

Fibrosi epatica

L'assunzione cronica di eccessive quantità di alcol può provocare fibrosi epatica in assenza di evidenti fenomeni infiammatori e necrotici, associandosi per lo più la fibrosi alla steatosi (steato-fibrosi). Si ritiene infatti che l'acetaldeide ed alcune aldeidi, prodotti finali della lipoperossidazione, come la malonil-aldeide, siano capaci di stimolare la sintesi di collagene da parte dei lipociti o cellule di Ito. Questi sono elementi non parenchimali del fegato, di forma stellata, situati in posizione perisinusoidale, tra la cellula endoteliale e l'epatocita, che, se attivati, assumono un aspetto simil miofibroblastico acquisendo capacità sintetica per le varie componenti della matrice extracellulare.

La deposizione di tessuto fibroso a livello del lobulo epatico inizia in sede perivenulare, nell'area pericellulare della zona 3; la deposizione collagenica nello spazio di Disse provoca la cosiddetta capillarizzazione dei sinusoidi, responsabile del deficit degli scambi gassosi e di nutrienti, che contribuisce al danno epatocitario. Recentemente si è cercato di correlare la comparsa di fibrosi epatica all'entità dell'abuso alcolico rilevando che un'assunzione giornaliera di 40-80 grammi di alcol per circa 25 anni comporta un rischio elevato di fibrosi perivenulare e di deposito perivenulare di fibronectina. Tale rischio non aumenta ulteriormente con una dose alcolica giornaliera superiore ad 80 grammi. Inoltre la maggior

parte (50-70%) dei forti consumatori cronici di alcol presentano segni di fibrogenesi perivenulare, mentre la cirrosi viene riscontrata solo in un 15-20% circa di tali casi (13). Ne deriverebbe pertanto che altri fattori (genetici, ormonali, nutrizionali, immunologici, ambientali), oltre il consumo di alcol in grammi per anno, sono essenziali per la progressione da fibrosi epatica a cirrosi. L'etanolo sarebbe più correttamente da considerarsi "un'epatotossina idiosincrasica", in quanto il suo effetto non è prevedibile, non mostra un effetto dose-dipendente e la tossicità dipende in maniera critica dalla risposta individuale (14).

Il quadro clinico della fibrosi epatica non si discosta da quello della steatosi cui quasi invariabilmente si associa. La fibrosi può essere evidenziata mediante alcuni marker, fra cui il peptide carbossi terminale del procollagene di tipo I (PICP) e l'acido ialuronico (HA). L'ecografia può rilevare un'ecostruttura epatica brillante (bright liver) con echi maggiormente grossolani e forti rispetto alla semplice steatosi, ma l'esame è estremamente dipendente dall'esperienza dell'operatore. La biopsia epatica è comunque l'unica modalità diagnostica per confermare o escludere la fibrosi epatica e soprattutto per rilevare la fibrosi parietale delle vene centrolobulari (periflebosclerosi) che, costituendo un segno di possibile evoluzione verso la cirrosi, assume importanza prognostica.

Epatite alcolica

Il termine di epatite alcolica è stato usato per la prima volta da Beckett e coll. nel 1961 (15) per indicare un danno epatico acuto da alcol, caratterizzato da necrosi epatocellulare ed infiammazione alla biopsia epatica. La necrosi epatocellulare è normalmente centrolobulare, ma può essere diffusa. La mancanza di epatociti in rapporto alla necrosi è indicata dalla presenza di detriti cellulari e di collasso del reticolo. Inoltre, solitamente, sono presenti epatociti in diverso stadio di degenerazione: molti sono rigonfi con aspetto balloniforme; altri sono vacuolizzati con nuclei picnotici o assenti. Alcuni epatociti contengono corpi ialini di Mallory, costituiti da aggregati di organuli, soprattutto filamenti intermedi, e vengono circondati dai polimorfonucleati. Le rosette di leucociti polimorfonucleati adiacenti agli epatociti con rigonfiamento balloniforme e con degenerazione ialina costituiscono la principale lesione di questa malattia. Si osserva di solito deposizione di collagene, particolarmente nella zona 3 a livello perisinusoidale e pericellulare. Le alterazioni della zona portale sono modeste, con un lieve-moderato infiltrato infiammatorio cronico nei casi avanzati. Il quadro istologico è variabile, andando da quello dell'epatite alcolica minima fino al quadro della malattia avanzata, probabilmente irreversibile, nella quale la necrosi è massiva e sono presenti cicatrici fibrose. L'epatite alcolica può essere considerata un quadro patologico precursore della cirrosi.

Le manifestazioni cliniche dell'epatite alcolica possono variare grandemente in rapporto all'intensità della flogosi. Nei casi di epatite lieve i pazienti possono presentare solo un'epatomegalia asintomatica oppure accusare astenia, anoressia, nausea, vomito, perdita di peso, febbre e dolori all'epigastrio ed all'ipocondrio destro. L'epatite alcolica grave è caratterizzata da febbre, ittero, dolore al quadrante superiore destro dell'addome e spesso dai segni dell'insufficienza epatica e dell'ipertensione portale quali ascite, encefalopatia ed emorragia digestiva. Le emorragie gastrointestinali sono frequentemente dovute a lesioni locali gastriche o duodenali e sono secondarie alla diatesi emorragica generalizzata piuttosto che all'ipertensione portale.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, l'epatite alcolica acuta si differisce dalla epatite virale acuta perché le transaminasi sono aumentate con rapporto AST/ALT superiore a 2 ed è presente una leucocitosi neutrofila proporzionale alla gravità dell'epatite, con un conta leucocitaria di circa $5-20.000/\text{mm}^3$; inoltre le IgA sieriche sono notevolmente aumentate. L'ecografia non fornisce elementi risolutivi se non per evidenziare la steatosi o la cirrosi concomitante e l'ascite e per escludere una genesi ostruttiva dell'ittero.

Caratteristicamente l'epatite alcolica richiede moltissime settimane o mesi per guarire. Alcuni pazienti richiedono 8-10 mesi per una guarigione istologica completa, essendo questo decorso in netto contrasto con quanto osservato nella steatosi epatica da alcol, che normalmente si risolve in 10-14 giorni dopo la sospensione dell'alcol. I pazienti più gravi possono anche andare incontro a morte; il grado di mortalità totale per l'epatite acuta alcolica è circa il 10-15%. La prognosi è particolarmente sfavorevole in presenza di un tempo di protrombina notevolmente aumentato, non modificato dalla somministrazione parenterale di vitamina K e di un livello di bilirubinemia superiore a 20 mg/dl. Quelli che sopravvivono possono sviluppare una tipica cirrosi di Morgagni-Laennec durante la fase di convalescenza della malat-

tia. Nella maggior parte dei casi, comunque non si riscontrano lesioni istologiche significative dopo la guarigione oppure sono presenti variabili gradi di fibrosi pericentrale e perisinusoidale.

Cirrosi alcolica

La cirrosi alcolica di Morgagni-Laennec rappresenta lo stadio finale della lesione epatica da alcol, ma non è ancora esattamente noto il meccanismo attraverso cui essa si realizza. Sulla base di estese esperienze cliniche è chiaro che lo sviluppo di tale patologia non è solo una questione di consumo di etanolo in grammi per anno.

Altri fattori devono essere coinvolti nel danno epatico alcol- indotto e spiegare così la variabilità di incidenza e di importanza di tale danno.

La cirrosi è caratterizzata istologicamente da fibrosi e da rigenerazione nodulare che determinano un profondo sovvertimento dell'architettura epatica. Man mano che la rigenerazione e la fibrosi progrediscono, scompare infatti l'originario aspetto lobulare, che viene sovvertito da pseudolobuli con perdita di spazio portale e di canali venosi efferenti. La conseguenza di questa formazione di pseudolobuli è duplice. In primo luogo il sangue che vi entra non è in grado di raggiungere facilmente una venula epatica terminale con conseguente ipertensione portale. In secondo luogo gli epatociti dello pseudolobulo non sono adeguatamente perfusi, sia a causa della collagenizzazione dei sinusoidi epatici, sia a causa della deviazione del sangue dal sistema portale alle tributarie della cava. In definitiva ne deriva ipertensione portale ed alterata funzione parenchimale, che stanno alla base delle manifestazioni cliniche della malattia.

La cirrosi alcolica è classicamente di tipo micronodulare. Con l'avanzare della necrosi e del processo di fibrosi, la cirrosi può progredire da un quadro micronodulare ad uno macronodulare, e questo passaggio si accompagna solitamente ad una riduzione della steatosi. Una volta che si è stabilito il quadro terminale è difficile riconoscere istologicamente l'etiologia alcolica (16), che può essere sospettata soprattutto in presenza di noduli rigenerativi di piccole dimensioni (1-3 mm di diametro), di sclerosi perivenulare e di scarsa rappresentazione delle vene epatiche; è evidente la proliferazione dei dotti biliari; può coesistere un'epatite alcolica acuta; a volte si osserva un'aumentata deposizione epatica di ferro, che può essere collegata sia al suo aumentato assorbimento che alla quota di ferro contenuta nelle bevande alcoliche, soprattutto nel vino.

La sintomatologia iniziale è di solito scarsa o assente, oppure può manifestarsi già in maniera conclamata con i segni dello scompenso (ascite, emorragia digestiva, encefalopatia). Frequente è il deterioramento complessivo dello stato di salute, caratterizzato da anoressia, perdita di peso, debolezza ed affaticabilità. La perdita di peso può essere mascherata dalla cospicua assunzione di alcol (il cui metabolismo fornisce 7 calorie per grammo) per cui con piccole quantità di cibo un soggetto etilista può mantenere il peso costante per un lungo periodo di tempo. La riduzione muscolare si fa particolarmente evidente e contrasta con l'aumento della circonferenza addominale per meteorismo, che è dovuto agli abnormi fenomeni fermentativi ed a un difettoso assorbimento dei gas intestinali per l'iniziale stasi portale. Abbastanza precocemente compaiono dei segni cutanei quali le telangectasie al volto, spider naevi ed eritema palmare. L'ipertrofia bilaterale delle parotidi è un reperto frequente nel paziente etilista cronico e può precedere la comparsa della cirrosi. Altri segni obiettivi, solitamente più tardivi, legati all'insufficienza epatica sono la ginecomastia, l'ipotrofia testicolare e la rarefazione dei peli sovrappubici. L'ittero può dipendere sia dall'epatite acuta alcolica associata, sia dalla colestasi intraepatica in corso di grave insufficienza epatocellulare.

La cirrosi epatica alcolica avanzata si manifesta con gli stessi segni di scompenso propri della malattia, a prescindere dall'etiologia che l'ha determinata. Si può osservare encefalopatia porto-sistemica che nelle fasi iniziali va differenziata nell'alcolista dalla sindrome da astinenza: il caratteristico tremore "a battito d'ala", il foetor hepaticus, l'iperammoniemia ed eventualmente il rallentamento dell'attività elettrica cerebrale documentabile col tracciato elettroencefalografico servono ad indirizzare correttamente la diagnosi verso l'encefalopatia. La ritenzione idrosalina si può manifestare con ascite, edemi agli arti inferiori, versamenti pleurici o addirittura con un quadro anasarcativo. L'emorragia digestiva superiore da rottura di varici esofagee, ma anche da gastropatia congestizia o da ulcera peptica, rappresenta una frequente causa di morte. La sindrome epato-renale costituisce pure un'evenienza temibile, in quanto è caratterizzata da un'insufficienza renale grave ed irreversibile.

Fra gli esami di laboratorio la diminuzione dell'attività protrombinica rappresenta un segno specifico di insufficienza parenchimale; anche l'albumina possiede un importante valore nel predire la capacità residua di sintesi del fegato: livelli della proteina inferiori a 3 g/dl hanno significato prognostico negativo. Un altro parametro mostratosi correlato a rischio di morte è risultato il livello degli acidi biliari sierici: questi componenti, infatti, dipendono strettamente dalla funzionalità epatobiliare ed un loro innalzamento rispecchia la diminuzione della clearance epatica e la presenza di shunts porto-sistemici. La presenza di ipergammaglobulinemia a banda larga è dovuta all'aumento di produzione degli anticorpi secondaria al passaggio degli antigeni di provenienza intestinale in un fegato la cui attività fagocitaria reticoloendoteliale è ridotta e dove sono presenti shunts intraepatici che favoriscono tale transito. Pertanto l'ipergammaglobulinemia riflette il grado di alterazione della microcircolazione epatica. Alterazioni della crasi ematica sono pure molto importanti: di frequente riscontro sono l'anemia macrocitica, la leucopenia e la piastrinopenia, che riconoscono vari momenti etiopatogenetici, fra cui l'ipersplenismo come conseguenza dell'ipertensione portale, il deficit vitaminico e marziale da gastropatia e l'azione tossica diretta dell'alcol sul midollo osseo. Minore importanza rivestono le alterazioni delle transaminasi e della γ -GT, comuni a molte altre forme di epatopatia. L'azotemia è frequentemente ridotta nell'etilista cronico per lo scarso apporto proteico, mentre l'uricemia può essere innalzata a causa delle alterazioni del metabolismo intermedio provocate dall'abuso alcolico.

L'ecografia rappresenta un prezioso ausilio diagnostico specie nelle cirrosi macronodulari (17,18); gli ultrasuoni (fig.n.2) possono infatti evidenziare i noduli rigenerativi superficiali, che bozzano la capsula epatica alterandone il profilo o che comprimono le vene sovraepatiche o la parete della colecisti e documentare la fibrosi rilevando una caratteristica trama grossolana della ecostruttura epatica ("coarse echo-pattern"). Inoltre l'indagine eco-color-Doppler è in grado di svelare rallentamenti e modificazioni direzionali del flusso portale, circoli collaterali espressione di ipertensione portale (fig.n.3) ed un incremento delle resistenze vascolari renali che possono orientare verso la diagnosi di cirrosi anche quando l'indagine morfologica ecografica non sia del tutto esaustiva. L'ipertensione portale va indagata anche attraverso l'indagine endoscopica valutando l'eventuale presenza di varici esofagee e definendone il rischio di rottura.

La biopsia epatica dovrebbe essere ormai riservata ai casi borderline, quando né la clinica né il laboratorio né l'ecografia riescono a discriminare fra steato-fibrosi e cirrosi iniziale e quando si voglia definire correttamente la prognosi. Inoltre può essere utile per distinguere l'emocromatosi secondaria all'eccessiva assunzione alcolica da quella primitiva, occasionalmente presente nell'alcolista cronico, attraverso il peso del ferro nel frustolo epatico. Viene solitamente eseguita per via percutanea con la tecnica di Menghini utilizzando aghi di 18-16 Gauge, alla cieca o in maniera eco-assistita; oppure si utilizzano aghi sottili (di calibro uguale od inferiore al millimetro) sotto guida ecografica.

Epatocarcinoma

L'epatocarcinoma insorge con grande frequenza in pazienti affetti da cirrosi epatica, più frequentemente post-epatitica, ma anche alcolica. La percentuale annuale di conversione da cirrosi in epatocarcinoma è risultata approssimativamente del 3 per cento (19). La rigenerazione cellulare epatica in fegati cirrotici potrebbe rappresentare l'evento oncogenico cruciale per promuovere la selezione e l'espansione clonale di cellule epatiche in senso neoplastico. Infatti non esiste nessuna prova certa della potenzialità mutagena dell'alcol. In Italia uno studio multicentrico su pazienti cirrotici ha rivelato che il rischio di HCC è 3 volte maggiore nei bevitori rispetto agli astemi (20). Recenti studi sembrano dimostrare che la coesistenza dell'infezione da virus epatitico C aumenta il rischio di sviluppo del carcinoma nell'ambito della malattia epatica alcol-correlata (21-23). L'epatocarcinoma si sviluppa come tumore ben differenziato ex novo oppure, più frequentemente, all'interno di una lesione nodulare iperplastica, come l'iperplasia adenomatosa. Infatti noduli di iperplasia adenomatosa contenenti aree di displasia a piccole cellule vengono definiti noduli atipici e sono considerati precursori dell'epatocarcinoma. Questo inizialmente appare come tumore ben differenziato e proliferando andando incontro a graduale processo di anaplasia.

I consistenti progressi in campo diagnostico consentono attualmente il riscontro di piccoli HCC (cioè di lesioni di diametro inferiori a 2 cm) con relativa facilità (fig.n.4). Al fine di giungere ad una diagnosi precoce, i pazienti cirrotici vengono abitualmente sottoposti a screening periodico con il dosaggio dell'alfa-feto-proteina (AFP) ed ecografia dell'addome superiore (24). Lo screening viene di solito eseguito

ogni 4-6 mesi in base agli studi di cinetica cellulare eseguiti da Autori giapponesi (25), che hanno dimostrato come le lesioni a crescita più rapida impieghino circa 5 mesi per passare da 1 a 3 cm di diametro. Se lo screening ecografico pone il sospetto di HCC, questo deve essere confermato dall'esame istologico mediante biopsia ecoguidata con ago sottile, a meno che il valore dell'AFP non abbia raggiunto livelli patognomonici. La TC spirale e la Risonanza magnetica possono contribuire alla diagnosi ed evitare la biopsia nei casi tipici.

I programmi di screening ed il ricorso all'ecografia in ogni caso di sospetta malattia epatica consentono il rilievo dell'HCC in fase del tutto asintomatica. Dal momento che, nella maggior parte dei casi, l'HCC si sviluppa su un fegato cirrotico, un elevato numero di pazienti presenta sintomi di epatopatia cronica ed è impossibile stabilire fino a che punto la comparsa dello scompenso funzionale epatico sia dovuto alla presenza del tumore o all'evoluzione naturale dell'epatopatia sottostante. In fase avanzata l'HCC può determinare dolore per coinvolgimento della capsula epatica, ittero per invasione delle vie biliari e sanguinamento digestivo in rapporto al rapido incremento della pressione portale da piletrombosi secondaria all'invasione neoplastica.

Diagnosi di eziologia alcolica dell'epatopatia

Di fronte ad un quadro clinico, laboratoristico o strumentale di epatopatia diffusa, l'eziologia alcolica può essere sospettata innanzitutto in base all'anamnesi, se il paziente riferisce un chiaro abuso alcolico. L'anamnesi deve però essere raccolta in maniera corretta, evitando il rischio di apportare sistematicamente un "fattore di correzione" alla dose ammessa dal paziente, basandosi sulla convinzione di alcuni Autori che la quantità di alcol che in media viene denunciata dagli etilisti corrisponde al 40% della reale consumata (26). Occorre al riguardo sempre tener conto del livello culturale e socio-economico del singolo paziente e impegnarsi perché il rapporto medico-paziente sia valido. L'indagine anamnestica deve indagare sulla durata dell'introduzione alcolica, sulla quantità giornaliera assunta ed anche sulle modalità di assunzione e sul tipo di bevanda. Talune informazioni possono essere confrontate con quelle ricavate dai conviventi, che pure però possono sovrastimare il consumo alcolico o addirittura sottostimarlo, specie se hanno abitudini simili.

La natura etilica dell'affezione epatica può essere sospettata anche in base all'esame fisico del paziente: l'ipertrofia parotidea, l'eritema palmare, gli spider naevi, le telangectasie del volto, la sindrome di Dupuytren possono già orientare in tal senso. Inoltre vanno considerati altri possibili segni clinici e patologie extraepatiche tipici dell'alcolismo cronico, come polineuropatie periferiche, miopatie, pancreopatie, iniziale sindrome da astinenza cronica, che si esprime con vomito mattutino e fini tremori delle estremità e della lingua.

Fra gli esami di laboratorio, per rilevare l'abitudine dell'assunzione alcolica può essere utile la determinazione dell'etanolemia. In particolare il rilievo dell'associazione di macrocitosi e di elevati livelli di γ -GT è fortemente indicativo dell'abuso alcolico. La γ -GT risulta in genere tanto più elevata nel siero, quanto maggiore è la dose di alcol ingerita, senza però che il rapporto sia direttamente proporzionale. L'80% dei soggetti che abusano di alcol presentano γ -GT elevata, mentre nel restante 20% l'alcol non induce aumento dell'enzima (falsi negativi) (27). D'altra parte bisogna escludere l'eventuale assunzione di farmaci enzimoinducenti e la possibilità di livelli ai limiti superiori della norma di alcuni pazienti non bevitori, che potrebbero dar luogo a false positività. Anche il rilievo di livelli molto bassi di azotemia può far sospettare l'origine alcolica di un'epatopatia perché si correla alla malnutrizione ed in particolare al carente apporto proteico frequenti nell'alcolista cronico. Di recente è stata introdotta la valutazione della CDT (carboidrate-deficient- transferrin); si tratta di un'anomala variante della transferrina che si ritrova incrementata durante l'abuso alcolico, presentando un'alta specificità ed una maggiore sensibilità rispetto alla γ -GT ed al volume corpuscolare medio. Transaminasi e fosfatasi alcalina risultano frequentemente innalzate ma presentano scarsi elementi di specificità: la SGOT (AST), che deriva dai mitocondri o dalle cellule muscolari lisce danneggiati dall'alcol, è più elevata della SGPT (ALT), che è specifica del fegato per cui nell'epatopatia alcolica il rapporto SGOT/SGPT è solitamente superiore a 2.

Fra le indagini strumentali utilizzabili nella diagnosi delle epatopatie alcoliche, l'ecografia è senza dubbio quella di prima scelta. Gli ultrasuoni possono individuare con accuratezza il fegato grasso, essendo stata dimostrata una buona correlazione fra aspetto a "bright liver" e contenuto lipidico degli epatociti nel prelievo bioptico. Tale correlazione arriva addirittura al 100% quando il contenuto lipidico supera il

30% (28). In mani esperte l'ecografia può evidenziare anche vari gradi di intensità della steatosi ed indicare indirettamente l'entità dell'abuso alcolico. Infine tale indagine può essere utile per monitorare la cessazione dell'assunzione alcolica attraverso il rilievo di una progressiva diminuzione della luminosità dell'ecostruttura epatica.

Infine la biopsia epatica può rilevare reperti istologici a favore di un'eziologia alcolica dell'epatopatia, quali la presenza di corpi di Mallory, megamitocondri, un accumulo intracellulare di lipidi, oppure il rigonfiamento e la necrosi degli epatociti e l'infiltrazione leucocitaria, localizzati soprattutto in sede perivenulare e la periflebosclerosi. Nessuno di questi reperti è patognomonico, ma ciascuno rende molto probabile l'eziologia alcolica, soprattutto se i reperti sono associati fra loro.

Trattamento dell'epatopatia alcolica

Il trattamento dell'epatopatia alcolica dipende essenzialmente dallo stadio evolutivo della malattia. L'astinenza dall'alcol è comunque la più essenziale delle misure di qualsiasi regime terapeutico. Infatti, nessun paziente risolve la sua malattia continuando a bere. In particolare la steatosi risulta in genere reversibile anche nelle forme severe entro un paio di settimane dall'interruzione dell'abuso alcolico. Una dieta equilibrata dal punto di vista nutrizionale, rappresenta la seconda misura da adottare in ordine di importanza. L'etilista necessita in particolare di una dieta arricchita di proteine e di vitamine. L'apporto proteico deve essere inizialmente di 0,5 g/kg di peso corporeo e va aumentato ad 1 g / kg appena possibile. Le vitamine somministrate sono particolarmente la C, la K e quelle del complesso B.

Purtroppo non esistono farmaci in grado di curare con certezza l'epatopatia alcolica. I farmaci antiossidanti sono utilizzati in rapporto al ruolo primario ormai riconosciuto alla perossidazione lipidica nel danno da alcol. L'attività antisteatosica della 5-adenosil-metionina è stata documentata in varie esperienze cliniche (29), ma i vantaggi pratici legati all'uso di tale sostanza sono probabilmente scarsi.

Il ruolo dei corticosteroidi nel trattamento dell'epatite acuta alcolica rimane ancora controverso. Secondo diversi studi clinici essi sarebbero inefficaci nel migliorare la velocità di guarigione clinica e non inciderebbero sulla progressione istologica (30). Invece un recente trial clinico randomizzato (31) ed una meta-analisi operata su tutti gli studi (32) hanno dimostrato che i corticosteroidi sono in grado di diminuire la mortalità a breve termine, specialmente nei pazienti con encefalopatia.

Anche il testosterone e gli androgeni anabolizzanti sono stati impiegati con risultati contrastanti nell'epatite e nella cirrosi alcolica.

Sono stati proposti farmaci per frenare la fibrogenesi ed interrompere quindi il processo evolutivo verso la cirrosi, o il peggioramento della stessa, quando già instaurata. La colchicina, farmaco antinfiammatorio che inibisce la sintesi del collagene, è stato utilizzato per lo più alla dose di 1 mg/die per 5 giorni alla settimana per anni, ma non sono emersi risultati definitivi sulla sua capacità di aumentare il tempo di sopravvivenza dei pazienti cirrotici. Anche la penicillamina, che inibisce i cross-links durante l'assemblaggio proteico, è stata studiata sperimentalmente, ma non è entrata nell'uso clinico.

La terapia della cirrosi alcolica non si discosta da quella della cirrosi di altra eziologia, essendo rivolta essenzialmente al trattamento delle sue complicanze, fra cui rivestono maggiore importanza il sanguinamento da varici esofagee, l'encefalopatia porto-sistemica e la sindrome epatorenale.

L'indicazione al trapianto di fegato si pone quando ogni altra possibilità terapeutica medico-chirurgica non è in grado di offrire al paziente la sopravvivenza a lungo termine o una qualità di vita accettabile. L'eziologia alcolica della cirrosi è stata in passato considerata controindicazione relativa al trapianto per il rischio che un candidato riprendesse l'abuso alcolico dopo il trapianto e non garantisse l'osservanza di un programma di terapia immunosoppressiva. In realtà oggi gli etilisti vengono accettati nelle liste di attesa dopo un periodo di astinenza assoluta dall'alcol di almeno sei mesi e se non hanno importanti danni extraepatici imputabili all'alcol, come per esempio quello cerebrale. Un impegno psico-medicosociale integrato riesce di solito a responsabilizzare il paziente affinché segua le indicazioni sanitarie richieste ed i risultati conseguenti al trapianto sono divenuti così sovrapponibili se non addirittura superiori a quelli relativi ad altre patologie benigne.

Il carcinoma epatocellulare insorto in cirrosi, a seconda che sia a nodo unico, a nodi multipli o diffusamente infiltrante, può avvalersi dell'intervento chirurgico (resezione epatica o trapianto), della chemioembolizzazione o di terapie interstiziali percutanee ecoguidate quali l'alcolizzazione e l'ipertermia, sia mediante radiofrequenza che mediante laser.



Fig. n. 1 Scansione longitudinale destra®. Steatosi epatica fegato aumentato di volume ad ecostruttura omogenea e brillante con ipoecogenicità relativa del rene destro in etilista cronici.



Fig. n 2 Scansione longitudinale mediana. Cirrosi epatica: lobo sinistro del fegato con contorni irregolari per bozzellature della glissoniana ad opera dei noduli rigenerativi superficiali; ectasia della vena mesenterica superiore.



Fig. n.3 Scansione longitudinale obliqua paramediana destra: Cirrosi epatica: Vena paraombelicale pervia con flusso epatofugo.



Fig. n 4 Scansione longitudinale destra. Piccolo epatocarcinoma. Formazione nodulare ipoecogena di un paio di centimetri di diametro in cirrosi epatica alcolica.

Bibliografia

1. PEQUIGNOT G, CYRULNIK F: *Chronic disease due to overconsumption of alcoholic drinks (excepting neuropsychiatric pathology)*. In International Encyclopaedia of Pharmacology and Therapeutics, vol. II. Pergamon Press, Oxford, 1970.
2. LELBACH WK: *Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis*. In Khanna J M, Israel Y, Kalant H (Eds), *Alcoholic liver pathology. Alcoholism and drug addiction research foundation of Ontario*, Canada, Toronto, 1975.
3. LELBACH WK: *Cirrhosis in the alcoholics and the relation to the volume of alcohol abuse*. Ann NY Acad Sci, '1975; 252:85
4. SAUNDERS JB, DAVIS M, WILLIAMS R: *Do women develop alcoholic liver disease more readily than men?* Br Med J, 1981; 282:1140
5. BECKER U, DEIS A, SORENSEN TI et al: *Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study*. Hepatology, 1996;23:1025
6. RADA R, KNOBEL R G, TROU G M et al.: *HLA antigen frequencies in cirrhotic and non cirrhotic male patients: a controlled study*. Alcoholism Clin Exp Res, 1981;5:188
7. PARES A, BARRERA JM, CABALLERIA J et al.: *Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: association with severity of liver injury*. Hepatology, 1990;12:1295
8. LIEBER C S: *Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 Update*. Alcohol Clin Exp Res, 1991; 15:573
9. LIEBER C S: (Ed) *Medical and nutritional complications of alcoholism: mechanism and management*. Plenum Publishing Corporation, New York 1992
10. LIEBER C S: *Alcohol and liver. 1994 Update*. Gastroenterology, 1994;106:1085
11. LIEBER CS: *Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism*. Clin Chim Acta, 1997; 59:257
12. POPPER H, LIEBER C S: *Histogenesis of alcoholic fibrosis and cirrhosis in the baboon*. AmJ Pathol, 1980; 98:695
13. SAVOLAINEN V, PEROLA M, LALU K, et al.: *Early perivenular fibrogenesis - precirrhotic lesions among moderate alcohol consumers and chronic alcoholics*. J Hepatol, 1995; 23:524
14. LINDROS KO: *Alcoholic liver disease: pathobiological aspects*. J Hepatol, 1995; 7:23
15. BECKETT A G, LIVINGSTON AV, HILL KR: *Acute alcoholic hepatitis*. Br Med J, 1961; ii:1113
16. International Group: *Alcoholic liver disease: morphological manifestations*. Lancet, 1981; i: 707
17. MAGNOLFI F, CAREMANI M: *Ecografia del fegato e delle vie biliari*, Edizioni Libreria Cortina, Verona, 1984
18. MAGNOLFI F, CAREMANI M, ANGIOLI D: *Ecografia epato-biliare*. Editoriale Grasso, Bologna, 1991.
19. COLOMBO M, DE FRANCHIS R, DEL NINNO E. et al.: *Hepatocellular carcinoma in italian patients with cirrhosis*. N Engl J Med, 1991; 325:675
20. PAGLIARO L, SIMONETTI RG, CRAZI A et al.: *Alcohol and HBV infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy: a multicenter controlled study*. Hepato-gastroenterology, 1983; 3 0:48
21. OKUDA K: *Hepatocellular carcinoma. Recent progress*. Hepatology, 1992; 15:948
22. BENVIGNÙ L, FATTOVICH G, NOVENTA F, et al.: *Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study*. Cancer, 1994; 74: 2442
23. TSUTSUMI M, ISHIZAKI M, TAKADA A: *Relative risk for the development of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with cirrhosis: a multiple logistic regression coefficient analysis*. Alcohol Clin Exp Res, 1996; 20:758
24. COTTONE M, TURRI M, CALTAGIRONE M et al.: *Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8 year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein*. J Hepatology, 1994; 21:1029
25. SHEU JC., SUNG JL, CHEN DS et al: *Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications*. Gastroenterology, 1985; 89:259
26. MAKELA K: *Measuring the consumption of alcohol in the 1968-1969 alcohol consumption study*. Social Research Institute of alcohol studies. N. 2, OY Aiko Ab, Box 350, Helsinki, 1971
27. VAN WAES L, LIEBER CS: *Le depistage de l'alcoolisme*. Rev Alcoolisme, 1978;2:24
28. SOLMI L, BOLONDI L, LEO L et al.: *Confronto fra aspetti ultrasonografici ed istologici della steatosi epatica*, in: Atti del VII Congresso Nazionale SISUM (voi 1, pag 47), Palermo 1982
29. MAZZANTI R, ARCANGELI A, SALVADORI G, SMORLESI C, DI PENI T, AUTERI A, BOGGIANO CA, PITTI L, TOTI M, BONCOMPAGNI P, ANGIOLI D, CAREMANI M, MAGNOLFI F, CARNARRI E, MOTTA R, FORCONI A, CANDIDI TOMASI A, LOMI M, SOLDI E: *On the antisteatosis effect of S-adenosyl-L-methionine in various chronic liver diseases (multicentre study)*. Curr Therap Res, 1979; 25:25
30. SHERLOCK S: *Alcoholic hepatitis*. Alcohol Alcohol 1990; 25:189
31. RAMOND M, POYNARD T, RUEFF B et al.: *A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis*. N Engl J Med 1992; 326:507
32. IMPERIALE TE, MC CULLOUGH AJ: *Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials*. Ann Intern Med, 1990;1 13:299.