



Un caso di cirrosi epatica a duplice eziologia

Michela Masotti, Filippo Costanzo, Gaetano Bergamaschi

Clinica Medica I, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Un caso di cirrosi epatica a duplice eziologia

La cirrosi epatica è una malattia cronica molto diffusa in Italia, e rappresenta l'evoluzione finale di epatopatie croniche a diversa eziologia; le forme virali ed alcoliche sono le più frequenti, seguite da forme più rare che comprendono anche malattie genetiche da accumulo come l'emocromatosi primaria. Sia nell'emocromatosi primaria che nelle epatopatie croniche, in particolare virali ed alcoliche, è possibile osservare accumulo di ferro. Nel paziente affetto da cirrosi epatica una corretta valutazione dello stato del ferro è fondamentale per l'inquadramento diagnostico e la stratificazione prognostica.

Hepatic cirrhosis: a case of double etiology

Hepatic cirrhosis is one of the most common chronic diseases in Italy. The most frequent etiologies are viral and alcoholic; other etiologies are rare, and include genetic causes, such as primary hemochromatosis. Both in primary hemochromatosis and in chronic hepatopathies it is possible to observe iron overload; a correct iron state evaluation is essential for diagnosis and prognostic stratification.

Introduzione

La cirrosi epatica è una malattia cronica molto diffusa in Italia, includibile tra le dieci principali cause di morte [1]. Si sviluppa come evoluzione finale di epatopatie croniche a diversa eziologia, di cui le forme virali ed alcoliche rappresentano circa il 90% dei casi. Altre cause, seppure rare, vanno indagate in tutti quei pazienti con marcatori per l'epatite negativi e senza storia di potus; in questi casi possono essere in gioco forme autoimmuni, casi di cirrosi biliare, forme secondarie a fegato da stasi o correlate a malattie genetiche da accumulo (morbo di Wilson, emocromatosi primaria) [2]. La valutazione dello stato del ferro rappresenta una tappa fondamentale nell'inquadramento diagnostico del paziente affetto da cirrosi epatica: un accumulo di ferro si può osservare sia nell'emocromatosi primaria che nelle epatopatie croniche, in particolare virali ed alcoliche. Il sospetto di patologia da accumulo di ferro geneticamente determinata dovrebbe insorgere qualora, in presenza di alterazioni dello stato del ferro suggestive, vi siano altri fattori clinici che facciano sospettare emocromatosi primaria. In tal caso è opportuno proporre al paziente il test genetico

per la mutazione di HFE e, se negativo, procedere con la ricerca di mutazioni più rare (emojuvelina, epcidina, ferroportina e transferrina). Nei casi dubbi può essere dirimente la biopsia epatica.

Caso clinico

Riportiamo il caso di un uomo di 49 anni, con anamnesi positiva per asma bronchiale in età giovanile e un ricovero dieci anni prima per epatite alcolica acuta, in seguito al quale il paziente riferisce assoluta astinenza alcolica fino agli ultimi quattro mesi, durante i quali ha ripreso l'abitudine all'uso di alcol per comparsa di stato ansioso dovuto a problemi lavorativi. Il paziente è giunto alla nostra attenzione per peggioramento dello stato ansioso, comparsa di tremori e alterazioni degli indici di funzionalità epatica agli esami ematochimici prescritti dal Curante. All'ingresso in reparto il paziente è stato sottoposto ad esami ematochimici, che hanno mostrato alterazioni degli indici di funzionalità epatica e dello stato del ferro (AST 175 mU/ml, ALT 60 mU/ml, gamma-GT 4372 mU/ml, bilirubina totale 3.68 mg/dl, bilirubina diretta 2.17 mg/dl, ammoniemia 144 mcg/dl, MCV 97.9 fl, sideremia 193 mcg/dl, ferritina 5012 mcg/l, transferrina 142 mg/dl). Il paziente è stato inoltre sottoposto ad ecografia dell'addome, che ha mostrato fegato ad ecostruttura marcatamente e diffusamente disuniforme, come nei casi di epatopatia cronica evoluta in cirrosi, in assenza di lesioni focali; le vene sovraepatiche erano assottigliate con verosimile trombosi occludente del ramo portale destro e flusso residuo invertito, milza di dimensioni normali, non versamento in peritoneo. A completamento diagnostico il paziente è stato sottoposto a EGDS, che ha mostrato al terzo inferiore dell'esofago quadro compatibile con esofago di Barrett (Figura 1), confermato istologicamente, e presenza di gastropatia ipertensiva con alcuni punti rossi, in assenza di varici esofagee (Figura 2). È stata posta diagnosi di epatite alcolica acuta insorta su cirrosi; tuttavia l'eziologia della cirrosi non poteva essere considerata con certezza esotossica, data la relativamente recente ripresa del potus e l'assenza di segni di cirrosi al ricovero di dieci anni prima. Per il riscontro di parametri dello stato del ferro compatibili con sovraccarico marziale, il paziente è stato interrogato più approfonditamente ed è emerso che il fratello era affetto da emocromatosi; la saturazione della transferrina è risultata essere superiore al 45% anche in una misurazione successiva per cui, previa acquisizione di consenso informato, il paziente è stato sottoposto al test genetico per le mutazioni di HFE, che ha mostrato presenza di doppia eterozigosi per la mutazione C282Y e per la mutazione H63D. Il paziente è stato trattato con terapia idratante e gastroprotettiva, è stato sottoposto a profilassi per sindrome astinenziale e, per la persistenza di iperammoniemia nonostante la somministrazione di lattulosio in clisteri e per os, è stata impostata terapia con rifaximina, con beneficio; È stato avviato ad un ciclo di salassi terapeutici con lo scopo di ottenere una riduzione della ferritina sierica intorno ai 100 mcg/l. Il paziente è stato inoltre indirizzato presso un Centro specialistico per la riabilitazione alcolica, ed è stato informato della necessità dell'esecuzione di EGDS di controllo per l'esofago di Barrett. Attualmente il paziente È in buon compenso ed È inquadrabile come cirrosi epatica in stadio Child-Pough B7, MELD 11. All'ultimo controllo degli esami ematochimici l'emocromo è risultato nella norma con ferritina sierica, dopo 4 salassi, nettamente in riduzione (453 mcg/l).

Discussione

Nelle epatopatie croniche, in particolare virali ed alcoliche, spesso si può verificare accumulo di ferro, evidenziabile agli esami ematochimici come rialzo di sideremia, saturazione della transferrina e ferritina sierica [3]. In entrambe le patologie è infatti dimostrata la riduzione dell'espressione di epcidina,

principale regolatore dell'omeostasi del ferro. L'epcidina è un regolatore negativo dell'assorbimento del ferro, poichè agisce degradando la ferroportina, responsabile dell'assorbimento intestinale marziale [4]. La valutazione dello stato del ferro nel paziente epatopatico è fondamentale [5], e andrebbe condotta valutando sideremia, ferritina, transferrina e saturazione della transferrina; il riscontro di valori elevati di saturazione della transferrina e di ferritina in almeno due occasioni distinte, possibilmente a distanza da un eventuale fatto acuto intercorrente che potrebbe determinare incremento della ferritina sierica e della saturazione della transferrina come conseguenza di citolisi epatica, è necessario per confermare il sovraccarico di ferro. Il sospetto di patologia da accumulo di ferro geneticamente determinata dovrebbe insorgere qualora, in presenza di alterazioni dello stato del ferro suggestive, vi siano altri fattori che facciano sospettare emocromatosi primaria (familiarità, ipogonadismo ipogonadotropo, diabete mellito, artralgie, cardiopatia, colorito bronzino della cute). In tal caso è opportuno proporre al paziente il test genetico per la mutazione di HFE; se negativo, è possibile procedere con la ricerca di mutazioni più rare (emojuvelina, epcidina, ferroportina e transferrina) e nei casi dubbi può essere di rimente la biopsia epatica. Il nostro paziente presentava un genotipo caratterizzato da doppia eterozigosi per le mutazioni C282Y e H63D del gene HFE. Questo genotipo ha una penetranza ridotta ed è generalmente responsabile di casi di emocromatosi caratterizzati da sovraccarico di ferro moderato, che spesso si manifestano in associazione ad altre condizioni che possono facilitare la comparsa del sovraccarico di ferro [6-8]. Solo raramente questo genotipo è sufficiente a determinare emocromatosi, ma l'abuso alcolico rappresenta una condizione che può favorire l'accumulo di ferro ed accelerare lo sviluppo del danno epatico. La rapida riduzione della ferritina sierica da valori superiori a 5000 mcg/l a valori inferiori a 500mcg/l dopo l'esecuzione di 4 salassi indica che il sovraccarico di ferro nel nostro paziente era probabilmente inferiore a quanto ipotizzabile sulla base della ferritina sierica, ma tuttavia sufficiente per aggravare il danno epatico da etanolo.

Tabelle e figure

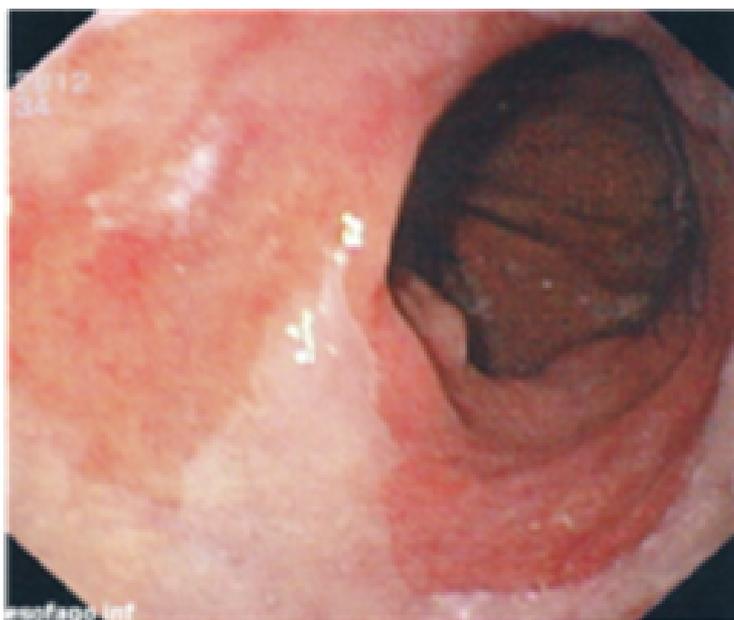


Figura 1. EGDS: Terzo inferiore dell'esofago; quadro compatibile con esofago di Barrett.

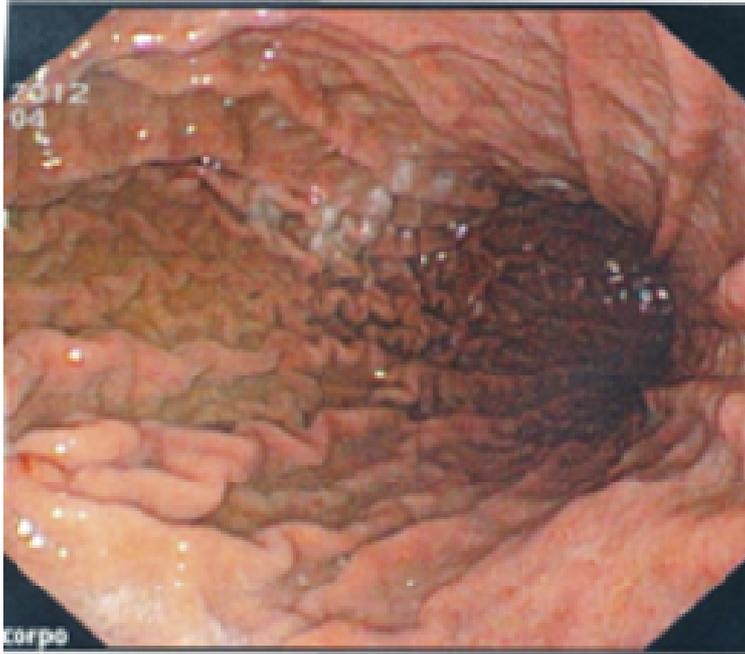


Figura 2. EGDS: gastropatia ipertensiva con alcuni punti rossi, in assenza di varici esofagee.

Bibliografia

1. Rugarli, Medicina Interna sistematica, VI edizione. *Elsevier*, Milano, Italia, 2010.
2. Harrison, Principi di Medicina Interna, XVII edizione. *Mc Graw Hill*, Milano, Italia, 2008.
3. Burt A, Portmann B, Ferrell L. Genetic and metabolic liver disease. Disorders of iron metabolism. In: MacSween's pathology of the liver. *Churchill- Livingstone*, London, England, 2007.
4. Burt A, Portmann B, Ferrell L. Genetic and metabolic liver disease. Acquired/secondary iron overload. In: MacSween's pathology of the liver. *Churchill-Livingstone*, London, England, 2007.
5. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007;13:4755-4760.
6. Adams P, Brissot P, Powell LW. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis. *J Hepatol* 2000;33:485-504.
7. Clark P, Britton LJ, Powell LW. The diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *Clin Bioch Rev* 2010;31:3-8.
8. King C, Barton DE. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of Type 1 (HFE-related) hereditary haemochromatosis. *BMC Med Genet* 2006;7:81.