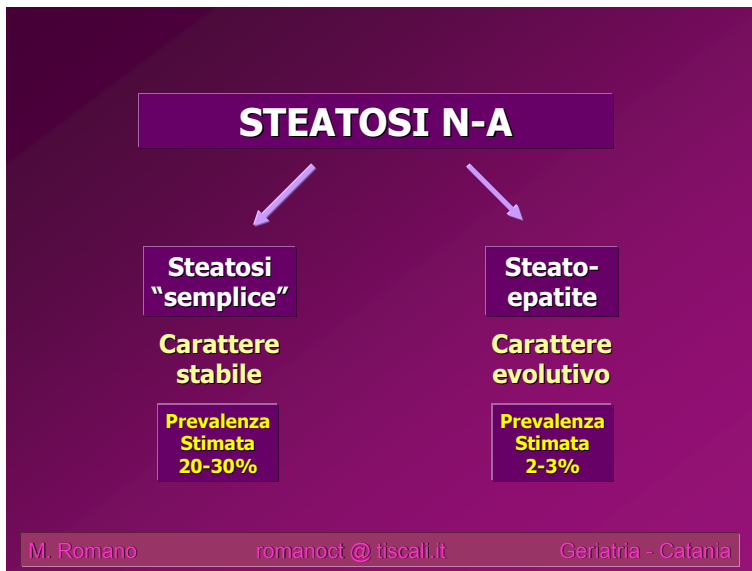


NASH: Aspetti Diagnostici

Marcello Romano

Direttore UOC Geriatria - ARNAS Garibaldi - Catania

www.medinterna.net



Esordio clinico "passivo"

- Riscontro ecografico occasionale di fegato iperecogeno
- Riscontro sierologico occasionale di ALT-AST moderatamente aumentate (~X5)

Esordio clinico "attivo"

- Sospetto clinico a priori, in pz con stigmate di sindrome metabolica (sovrappeso, diabete, IGT, ipertensione, iperlipidemia, ecc.) e successiva conferma ecografica e/o di laboratorio

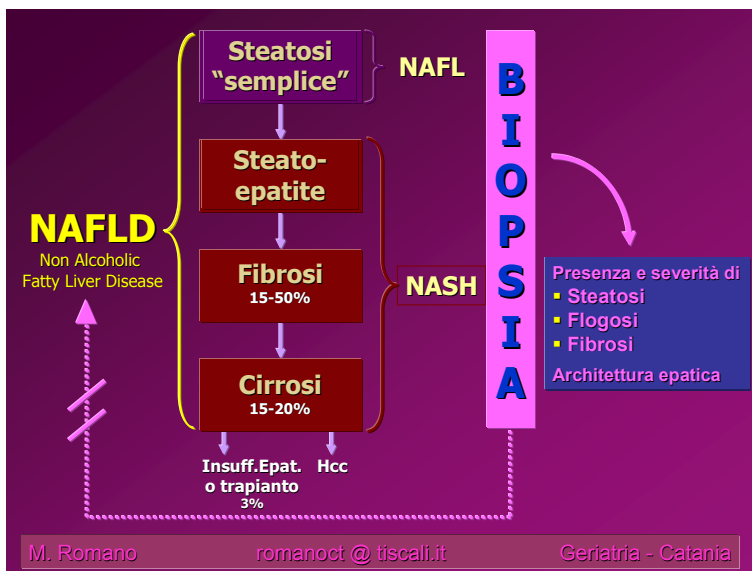
M. Romano romanoc@tiscali.it Geriatria - Catania

Diagnosi di NAFLD "primaria o metabolica"

→ sempre una diagnosi per esclusione

- Alcol (<20 gr/die = due bicchieri di vino)
- Farmaci
- Infezioni (+ virus epatotropi)
- Autoimmunità
- Celiachia
- Patologie metaboliche (emocromatosi, Wilson, deficit a-1-antitripsina, glicogenosi, ecc.)
- Malattie endocrine (ipotiroidismo, Cushing, ecc.)

M. Romano romanoc@tiscali.it Geriatria - Catania



NASH - istologia

- Steatosi macrovescicolare
 - Infiltrato flogistico +lobulare
 - Steatosi microvescicolare
 - Degenerazione balloniforme
 - Corpi di Mallory
 - Fibrosi
 - Cirrosi
- Rilievo iniziale e costante
- Rilievo variabile
- Possibile rilievo avanzato

- Istologia: NASH non distinguibile da ASH
- Non correlazione predittiva tra dati clinico-laboratoristici ed istologia
- Possibile assenza di steatosi in fase cirrotica

Brunt EM: Semin Liver Dis 21:3, 2001

Diagnostica non invasiva

- Clinica
- Bioumorale
- Imaging



Aspetti clinici

- Esclusione di
 - consumo alcolico (<20 gr/die)
 - patologia epatica di altra natura
- Anamnesi/Semeiotica aspecifica
 - affaticabilità, dolore ipocondrio dx, epatomegalia
 - Consistenza epatica aumentata alla palpazione
- Fattori di rischio per presenza di flogosi e fibrosi e per severità di malattia

Fattori associati con reperti istologici più severi:

- Età > 45 aa
- BMI ≥ 30
- Diabete T-II
- Rapporto AST/ALT >1

Charlton M: Clin Gastroenterol Hepatol 2: 1048, 2004

Aspetti bioumorali

- Lieve aumento ALT, AST e/o GGT (entro 5 volte) in molti Pz, ma poco utile per diagnosi di Nash
- Andamento AST-ALT fluttuante con valori normali in 2/3 dei pz con Nash
- Tutto lo spettro istologico di Nash è possibile in pz con ALT normali
- Rapporto AST/ALT >1 predittivo di fibrosi più severa ma poco sensibile e con bassa predittività negativa

Angulo P, N Engl J Med 346:1221, 2002

Nomura K e Al: J Occup Health 46:423, 2004
Yano E e Al: J Clin Epidemiology 54:945, 2001

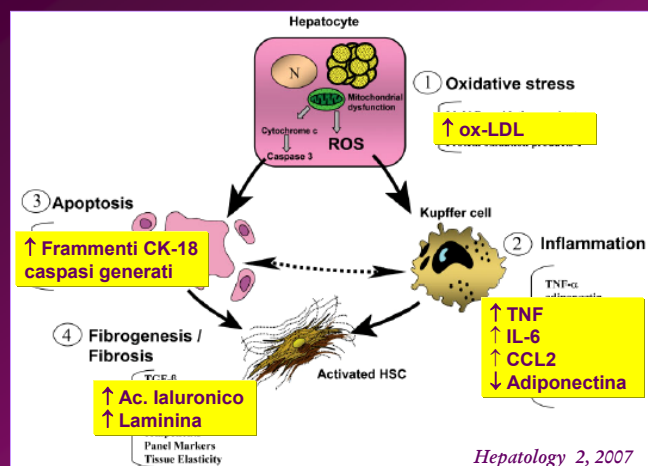
Monfrad P: Hepatology 37:1286, 2003

Angulo P e Al: Hepatology 30:1356, 1999

Nuovi marcatori bioumorali → surrogati della biopsia (??)

- Obiettivi specifici
 - Diagnosi differenziale tra NAFL e NASH
 - Informazioni su staging e grading della NASH
 - Monitoraggio clinico e terapeutico

Nuovi marcatori bioumorali



Marcatori di fibrosi

- Markers **combinati**, testati in pz con NAFLD

Combined Markers of Fibrosis/Fibrogenesis in NAFLD

Test	Staging system	n	Components	AUC for advanced fibrosis
BAAT score	Metavir	93	Age, BMI, ALT, Serum Triglycerides	0.84 (CI: N/S)
FibroTest	Modified Brunt	267	α 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, GGT	0.86 (CI: 0.77, 0.91)* 0.75 (CI: 0.61, 0.83)†
NAFLD fibrosis score	Modified Brunt	733	Age, BMI, platelet count, albumin, AST/ALT ratio, IFG/diabetes	0.88 (CI: 0.85, 0.92)* 0.82 (CI: 0.76, 0.88)†
ELF	Scheuer	61	Combination of multiple ECM proteins and proteinases‡	0.87 (CI: 0.66, 1.0)

‡Components tested include HA, hyaluronic acid, collagen IV, collagen VI, TIMP-1, tissue 1 inhibitor of metalloproteinase; PIIINP, aminoterminal peptide of procollagen III.
Abbreviations: BMI, body mass index; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; ECM, ; index; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; ECM, extracellular matrix; N/S, not stated.

Modificata da: Wieckowska e Al: *Hepatology* 46, 2007

BAAT score

- BMI \geq 28
 - Età \geq 50
 - ALT \geq 2x
 - TGD \geq 1.7 mmol/l
- 1 punto per ogni variabile positiva

- Punti 0-1 → Predittività negativa 100%
 - Punti 4
 - sensibilità 14%
 - specificità 100%
- Fibrosi settale

Ratziu e Al: *Gastroenterology* 118, 2000

M. Romano

romanoc @ tiscali.it

Geriatría - Catania

FibroTest

- Calcolo computerizzato tramite programma proprietario con formula riservata
- Pannello di 5+2 parametri:
 - α 2-macroglobulina
 - apolipoproteina A1
 - aptoglobulina
 - bilirubina totale
 - GGT
 - età
 - sezzo
- Cause di errore: Gilbert, colestasi, flogosi acute

Ratziu e Al: *BMC Gastroenterol* 6, 2006

M. Romano

romanoc @ tiscali.it

Geriatría - Catania

NAFLD Fibrosis Score

- Discrimina presenza o assenza di fibrosi avanzata
- 6 parametri clinici e di laboratorio:
 - età
 - iperglicemia
 - BMI
 - conta piastrinica
 - albuminemia
 - Rapporto AST/ALT
- 25% dei casi indeterminati

Angulo e Al: *Hepatology* 45, 2007

M. Romano

romanoc @ tiscali.it

Geriatría - Catania

Acido ialuronico

- Dosaggio sierico
- Correlazione positiva con stadio fibrosi
- Molto sensibile per predire fibrosi severa (stadio 3-4)
- Non validato per fibrosi moderata (stadio 2) per scarsa numerosità del campione studiato
- Scarsa accuratezza per fibrosi lieve

Suzuki e Al: *Liver Int* 26, 2005

M. Romano

romanoc @ tiscali.it

Geriatría - Catania

ELF Test

European Liver Fibrosis study group

- Combinazione di multipli componenti ECM (matrice extra-cellulare) :
 - acido ialuronico
 - collagene IV
 - collagene VI
 - peptide terminale del collagene III
- Diagnosi accurata per fibrosi severa (sensibilità 89%, specificità 98%)
- Scarsa accuratezza diagnostica per fibrosi lieve

Rosenberg e Al: *Gastroenterology* 127, 2004

M. Romano

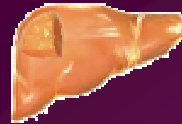
romanoc @ tiscali.it

Geriatría - Catania

Elastografia epatica

- Tecnologia ultrasonologica per valutare la elasticità epatica
- Promettenti risultati in studi iniziali su casistiche HCV
- Limite della procedura → BMI >28 (condizione frequente nei pz con NASH)

Foucher e Al: *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 2006



Imaging

- Ecografia
- Tomografia Computerizzata
- Risonanza Magnetica
- Spettroscopia in Risonanza Magnetica

Imaging

- None of the radiological features distinguished between NASH and other types of NAFLD.
- No USG, CT or MRI feature predicted the presence of hepatocytes ballooning, Mallory's hyaline, or fibrosis
Saadeh S et Al.: *Gastroenterology*, 2002
- US, TC, RM: Unlike liver biopsy, none of these techniques is able to differentiate simple steatosis from non-alcoholic steatohepatitis
Joy D et Al.: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003

Steatosi - Imaging

▪ Ecografia

sensibilità > 70%
specificità 80-90%

- Numero e dimensione delle gocce lipidiche
- Non consente la valutazione quantitativa del grasso epatico

▪ TC e RM

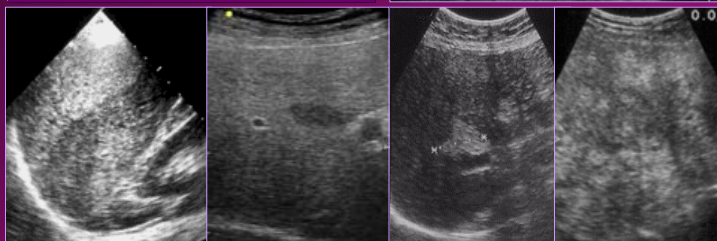
sensibilità > 90%
specificità > 90%

- Consentono la valutazione semi-quantitativa del grasso
- Più costose
- Meno disponibili

Ecografia

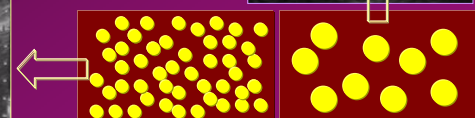
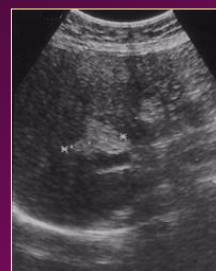
Iperecogenicità epatica:

- Diffusa o
- Parziale



Eco-genesi

steatosi pseudo-nodulare



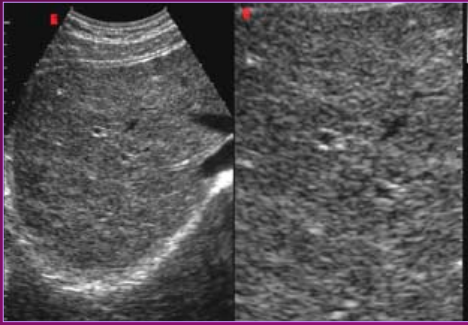
Fibrosi

- Ecostruttura grossolamamente disomogenea
- Accuratezza diagnostica limitata

Stadio II o superiore:

- Sensibilità 27.4%
- Specificità 62.5%
- VPP 71.9%
- VPN 19.7%

Chen e Al, Dig Dis Sc 2007



M. Romano romanoci @ tiscali.it Geriatria - Catania

TC smdc

- Ipodensità del parenchima (v.n. > 50-75 HU)
- Differenza di attenuazione tra fegato e milza > 10 HU

Al crescere del grado di steatosi, decremento di 1,6 HU / mg di Tgd / gr di fegato

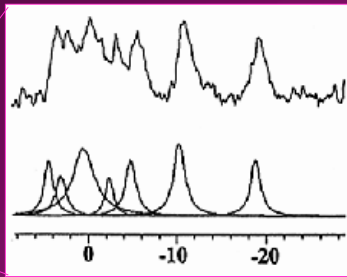
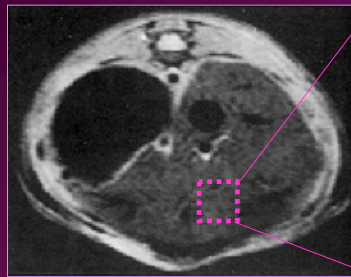
Bydder GM e Al: Comput Tomograph 5: 33, 1981

RM

- Iperintensità in T1
- Ipointensità in fase di soppressione del grasso

M. Romano romanoci @ tiscali.it Geriatria - Catania

Spettroscopia in Risonanza Magnetica (RMS)



MRI - Magnetic Resonance Imaging

MRS-Magnetic Resonance Spettroscopy

Lo **Spettro grafico** è rappresentato dalla intensità delle frequenze (chemical shift) dell'area campionata, lungo l'asse delle ascisse (parti per milione: ppm).

▪ **Chemical Shift**: differenza tra la frequenza di risonanza di un protone (o carbonio) e quella di una molecola campione (tetra-metil-silano).

Table 1. Chemical shifts and assignments of resonances appearing in the ¹H MR spectra in vivo in the examined group of volunteers.

Chemical shift (ppm)	Assignments
0.8 – 1.1	-CH ₃ of the lipids
1.1 – 1.5	-(CH ₂) _n of the lipids
1.9 – 2.3	CH ₂ =CH-CH ₂ - of the lipids
2.2 – 2.6	γ-CH ₂ - of glutamine and glutamate
3.1 – 3.3	phosphoesters
3.6 – 3.9	glycogen and glucose

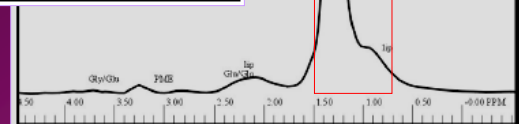


Figure 1. ¹H MR spectrum from healthy human liver.

Tarasow E, e Al: Med Sci Monit, 2002

Messaggi per casa

- Le metodiche non invasive non consentono la accurata DD tra NAFL e NASH
- Biopsia epatica → Gold Standard diagnostico, ma di impiego dibattuto
 - Incerta rappresentatività del campione
 - Impatto clinico non modificato
 - Incerto rapporto rischio/benefici
- Al momento, misure igienico-dietetiche e farmacologiche sovrapponibili per NAFL e NASH
- Aspetti clinici e sierologici (marcatori "surrogati" combinati) per selezionare i Pz da candidare a biopsia

M. Romano romanoci @ tiscali.it Geriatria - Catania



Grazie

... e arriverci su

www.medinterna.net