

CONFRONTO TRA ECOGRAFIA, RISONANZA MAGNETICA E BIOPSIA EPATICA NELLA MISURAZIONE DEL FERRO E DEL GRASSO EPATICO IN PAZIENTI CON IPERFERRITINEMIA DI DIVERSA ORIGINE

Premesse

Ci sono diverse cause e meccanismi patogenetici diversi che conducono al sovraccarico di ferro. La diagnosi precoce è fondamentale per evitare complicazioni ferro-correlate e la valutazione accurata della quantità di sovraccarico di ferro è necessaria per guidare la diagnosi e la terapia e per definire la prognosi. La ferritina sierica è l'indice più semplice di sovraccarico di ferro, ma è in gran parte influenzato dalla presenza di danno epatocellulare, di insufficienza epatica o di infiammazione sistemica, dall'ipertiroidismo, assunzione di alcol e di alterazioni della sindrome metabolica, dalla disregolazione della sintesi o della secrezione di ferritina, portando spesso alla sovrastima della vera quantità del carico di ferro. Per questo motivo una diagnosi precisa di iperferritinemia richiede una strategia che comprende storia personale familiare e medica, test biochimici e, infine, la misurazione del contenuto epatico di ferro e test genetici.

L'iperferritinemia è frequentemente osservata nelle malattie epatiche croniche di qualsiasi causa, compresa l'epatite cronica virale, nelle malattie epatiche alcoliche, nella steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e nella steatoepatite non alcolica (NASH), ma la misura in cui la ferritina riflette realmente le riserve di ferro in queste condizioni è variabile. Tuttavia, l'aumento dei depositi di ferro sono frequentemente osservati in molte malattie croniche del fegato. Tra queste, la sindrome dismetabolica da sovraccarico di ferro (DIOS) è una condizione comune caratterizzata da sovraccarico di ferro da lieve a moderato in associazione variabile con alterazioni della sindrome metabolica (SM), NAFLD, NASH e insulino-resistenza. Il significato clinico di tale sovraccarico di ferro secondario è controverso, ma alcuni studi suggeriscono che potrebbe contribuire allo sviluppo di fibrosi epatica. Inoltre, la NAFLD è un'alterazione epatica comune ed è associata con obesità, resistenza all'insulina e sindrome metabolica. Può condurre alla NASH che è una causa sempre più frequente di cirrosi in tutto il mondo, può influire negativamente sulla progressione della malattia, la risposta al trattamento nei pazienti virali dell'epatite C e la prognosi dei destinatari di trapianto epatico. Infine, la NAFLD è stata identificata essere un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare. Così, sia la frazione di grasso intraepatico sia la concentrazione di ferro epatico sono entrambi parametri importanti da valutare nelle varie condizioni per aiutare la diagnosi, per monitorare la progressione, e per valutare gli effetti degli interventi terapeutici.

La biopsia epatica è attualmente il *gold standard* per valutare la concentrazione di ferro epatico (LIC) e per la quantificazione del contenuto del grasso intraepatico. Tuttavia, la variabilità del campionamento e l'invasività limitano l'uso della biopsia epatica, soprattutto quando sono necessarie ripetute biopsie in studi longitudinali. Inoltre, la percentuale di epatociti contenenti grasso, ottenuta dalla classificazione semiquantitativa classica della steatosi, non riflette la quantità di trigliceridi e non è una quantificazione

diretta di steatosi. Una nuova tecnica per calcolare l'area di steatosi (AOS) mediante l'analisi di un'immagine digitale è più rappresentativa della quantità di contenuto di trigliceridi ed ha il potenziale per diventare un indice più preciso, ma è laborioso e richiede un software specifico e personale specializzato.

Una prima metodica applicabile a tutti i pazienti, in quanto non invasiva, indolore e ben tollerata, priva di controindicazioni e complicanze di alcun tipo, a basso costo e facilmente riproducibile è rappresentata dall'ecotomografia. Limite di questa tecnica di imaging è l'estrema variabilità operatore-dipendente, il cui impatto è stato limitato dall'utilizzo condiviso da tutti gli operatori di scale numeriche.

L'ultrasonografia è infatti una metodica ormai consolidata nel definire la presenza o meno di steatosi epatica, tuttavia non vi è ancora una scala universalmente utilizzata per definirne il grading ecografico, sebbene ne siano state proposte diverse da svariati autori. La valutazione della steatosi epatica presso il nostro centro avviene mediante l'utilizzo di una scala a sei punti, definita sulla base del confronto tra ecogenicità del parenchima epatico e della corticale renale, dell'entità dell'attenuazione del fascio ultrasonoro in profondità e della presenza o meno di aree di disomogenea distribuzione del grasso.

La tecnica ecografica offre inoltre la possibilità di valutare la presenza o meno di disomogeneità del parenchima epatico e dunque di effettuare una prima stima della presenza di un'eventuale evoluzione fibrotica dell'epatopatia e della sua entità, oltre alla possibilità di identificare contestualmente eventuali complicanze legate all'evoluzione stessa della malattia (HCC, ipertensione portale). La valutazione della fibrosi epatica presso il nostro centro avviene anch'essa mediante una scala a quattro punti, definita in base alla presenza e al tipo di disomogeneità del parenchima epatico (fine, grossolana, nodulare).

Recenti evidenze indicano che la risonanza magnetica (MRI) fornisce mezzi non invasivi per quantificare con precisione sia il ferro sia il grasso epatico. La risonanza magnetica è attualmente un metodo ampiamente accettato per misurare il contenuto di ferro di fegato e cuore in pazienti affetti da talassemia e altre patologie da sovraccarico di ferro, anche se i dati sulla precisione della risonanza magnetica nelle patologie da sovraccarico di ferro diverse dalla talassemia sono piuttosto limitati. Le comuni tecniche di MRI sono efficaci per determinare la quantità steatosi, ma la perdita di intensità di segnale sulle immagini in fase causato dalla presenza di ferro epatico è un potenziale problema nella determinazione della percentuale di grasso epatico, limitando probabilmente il loro uso in pazienti con DIOS e altre malattie croniche del fegato. Le sequenze di "single breath-hold" multiecho MRI hanno il potenziale per permettere la quantificazione simultanea del grasso e T2 * in un tempo molto breve (circa 20 secondi) e potrebbero rivelarsi utili per quantificare accuratamente sia il grasso sia il ferro nel fegato di pazienti con aumentata ferritina sierica.

Scopo dello studio

1. indagare la validità della tecnica ecotomografica, come metodica di primo approccio per valutare la presenza di accumulo di grasso nel fegato e stimarne l'entità, confrontando i dati ecografici con quelli ottenuti dalla valutazione standard di steatosi nella biopsia epatica semiquantitativa;

2. valutare l'eventuale presenza di aspetti ecografici tipici del solo sovraccarico di ferro, confrontando i dati ottenuti con i livelli del ferro epatico misurati mediante MRI e/o biopsia epatica;
3. confrontare infine, in un campione più piccolo, i risultati ottenuti dalla studio ecografico sia con i dati ricavati dall'analisi "single breath-hold" multiecho MRI per il ferro e per il grasso, sia con il loro rispettivo gold standard LIC e AOS, misurato su campioni bioptici del fegato.

Pazienti coinvolti

Sono inclusi nello studio per ciascun obiettivo rispettivamente:

1. n. 120 pazienti;
2. n. 40 pazienti;
3. n. 60 pazienti.

Durata del progetto: un anno.

Metodi:

- Ecografo Aloka ProSound Alpha 7 con sonda Electronic Convex Probe UST-9130 (Mhz 1.9-5.3)
- Apparecchio di risonanza magnetica Achieva Philips 1.5T.
- Lo studio anatomopatologico è stato effettuato mediante misurazione del LIC (LIC-biopsy) secondo Barry e Sherlock (The Lancet, 1971; 1:100-103) per quanto riguarda la quantificazione del ferro intraepatico. Per quanto riguarda la quantificazione del grasso, essa è stata calcolata come percentuale di epatociti contenenti grasso secondo il metodo di Kleiner e/o mediante analisi computerizzata dell'area di steatosi (AOS-biopsy).

Personale deputato alla realizzazione del progetto

Responsabile del progetto: dr. Carlo Nicoli

Collaboratori: dr.ssa Daniela Miriam Prata Pizzala (ecografista)

dr. Giorgio Bovo e dr. Nicola Zucchini (anatomopatologi)

dr. Filiberto Di Gennaro, dr.ssa Irene Redaelli, dr.ssa Nicoletta Paruccini (radiologi)

dr.ssa Paola Trombini

Finanziamento richiesto

Per la realizzazione del progetto è necessario un finanziamento di € 4.000, da destinare al responsabile del progetto (dr Carlo Nicoli) per il coordinamento del progetto e della raccolta dati.