

A Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica: una nuova entità clinica?

Liver steatosis associated with metabolic dysfunction: a new clinical entity?

Riccardo Scoglio^{1,2}, Marco Prastaro¹

¹SIMG macroarea cronicità, ²SIMG segretario regionale Sicilia



Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

A: Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica: una nuova entità clinica?
B: Guardando al futuro. FibroScan anche nelle cure primarie?
Rivista SIMG 2024; 31(05):12-18.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

L'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) in collaborazione con l'European Association for the Study of the Liver (EASL) ha recentemente raccomandato una nuova nomenclatura per le condizioni precedentemente comprese nel termine steatosi epatica non alcolica (NAFLD) e steatoepatite non alcolica (NASH).¹

La nuova nomenclatura è stata progettata per affrontare alcune delle limitazioni dei termini NAFLD e NASH. Tra queste vi erano la natura escludente della diagnosi, la mancanza di riconoscimento della causa principale della condizione e l'uso di termini potenzialmente stigmatizzanti.

Questo processo globale si è realizzato a seguito di un'iniziativa internazionale e multidisciplinare mediante metodo Delphi che ha coinvolto varie società di epatologia, di endocrinologia e organizzazioni di pazienti, in rappresentanza di 56 paesi e ha esaminato oggettivamente la necessità di rivedere la nomenclatura NAFLD modificandone la definizione così come riportato nella **Figura 1**.

Definizione e nuova classificazione

Il termine onnicomprensivo di malattia epatica steatosica (SLD) è stato scelto per classificare i soggetti con steatosi epatica dovuta a varie eziologie. Il termine **MASLD** (malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica) precedentemente denominata malattia epatica grassa non alcolica (NAFLD), è stato quindi introdotto per definire la SLD in presenza di uno o più fattori di rischio cardiometabolico e in assenza di assunzione dannosa di alcol. In **Tabella 1** sono riportati i fattori di rischio cardiometabolico previsti nella definizione di MASLD.

La MASLD comprende diverse condizioni, tra cui la steatoepatite associata a disfunzione metabolica (MASH), caratterizzata da alterazioni istologiche di infiammazione lobulare. Nella nuova classificazione della SLD sono presenti anche la MASLD con assunzione moderata di alcol (MetALD), la malattia epatica correlata all'alcol (ALD), alcune forme specifiche (es- malattie monogeniche indotte da farmaci) e SLD criptogenetica (**Figura 1**).

La MASLD è diventata così la malattia epatica cronica più comune e la sua prevalenza continuerà probabilmente ad aumentare passando dal 25% nel 2016 a oltre il 30% attuale nella popolazione generale, con un'incidenza in continuo aumento.^{2,3}

Sebbene la definizione di MASLD sia distinta dalla NAFLD, diversi studi segnalano una sovrapposizione quasi completa tra le due popolazioni. I dati di letteratura suggeriscono infatti che i risultati degli studi sulla storia naturale e sulla convalida dei biomarcatori tra i pazienti con NAFLD possono essere applicati ai pazienti con MASLD e la rivalutazione di studi di coorte esistenti supportano il fatto che i risultati correlati alla NAFLD possono essere completamente estrapolati agli individui con MASLD. Ad esempio, le analisi di una grande coorte di NAFLD in assistenza terziaria e i dati del *Nutrition Examination Survey* (NHANESIII) hanno rilevato una sovrapposizione quasi completa tra le popolazioni NAFLD e MASLD, con una concordanza del 99.8%.⁵ Pertanto, le prove sulla NAFLD possono essere trasferite alla popolazione MASLD e il termine MASLD utilizzato in modo intercambiabile.

La definizione di MASLD esclude i pazienti con consumo di alcol >20g e 30g al giorno rispettivamente nelle donne e negli uomini. Nella definizione della nuova nomenclatura è stata infatti dedicata attenzione al fine di comprendere meglio l'impatto dell'alcol sulla storia naturale della malattia e anche come caratterizzare i vari livelli di consumo di alcol nella definizione. MASLD e ALD (assunzione di alcol >50 g/giorno per le donne e >60 g/giorno per gli uomini) comprendono le cause più comuni di SLD. Una nuova categoria, che richiede un'ulteriore caratterizzazione, definita MetALD, è stata introdotta per includere i soggetti che hanno MASLD e consumano importanti quantità di alcol (rispettivamente 20-50 g/giorno per le donne e 30-60 g/giorno per gli uomini), ma non soddisfano i criteri per ALD.

I partecipanti al processo Delphi sono stati infatti quasi unanimi sul ritenere che il consumo di 30-60 g di alcol al giorno nel contesto di steatosi e fattori di rischio cardiometabolici altera la storia naturale della malattia e può alterare la risposta agli interventi

terapeutici. La nuova nomenclatura riconosce l'impatto della presenza di entrambi i fattori causali, che sono spesso sinergici sulla progressione della malattia, e i pazienti con MetALD dovrebbero essere studiati separatamente poiché potrebbero avere una progressione più rapida della loro malattia epatica rispetto a quelli con MASLD.⁶ Questo riconoscimento esplicito della coesistenza di fattori di rischio cardiometabolici e consumo di alcol dovrebbe anche servire ad aumentare la necessità di affrontare sia il rischio cardiometabolico che il consumo eccessivo di alcol nella gestione del paziente.⁷

Approccio multidisciplinare

Negli adulti con MASLD, la gestione della malattia epatica e delle comorbidità extraepatiche all'interno di team multidisciplinari può migliorare i risultati clinici. Date le connessioni multidirezionali tra MASLD e comorbidità cardiometaboliche, un approccio multidisciplinare garantisce infatti che tutti i componenti

siano adeguatamente considerati per migliorare sia gli esiti epatici che quelli extraepatici. Il trattamento delle comorbidità cardiometaboliche può infatti modificare la progressione della malattia e contribuire a una riduzione degli eventi correlati alla malattia epatica (utilizzo di statine, aspirina, modulatori renina-angiotensina-aldosterone). Queste considerazioni supportano la necessità di un trattamento appropriato e ottimale di tutte queste comorbidità che può essere meglio gestito da un ampio team multidisciplinare.

Nuove linee guida EASL-EASD-EASO per la pratica clinica

In conseguenza del nuovo aggiornamento, tenendo conto del potenziale impatto sulla pratica clinica del cambiamento nella nomenclatura da NAFLD a MASLD, sono state recentemente pubblicate le nuove Linee guida congiunte EASL-EASD-EASO della MASLD.⁴ Queste forniscono un aggiornamento su definizione, prevenzione, identificazione precoce degli

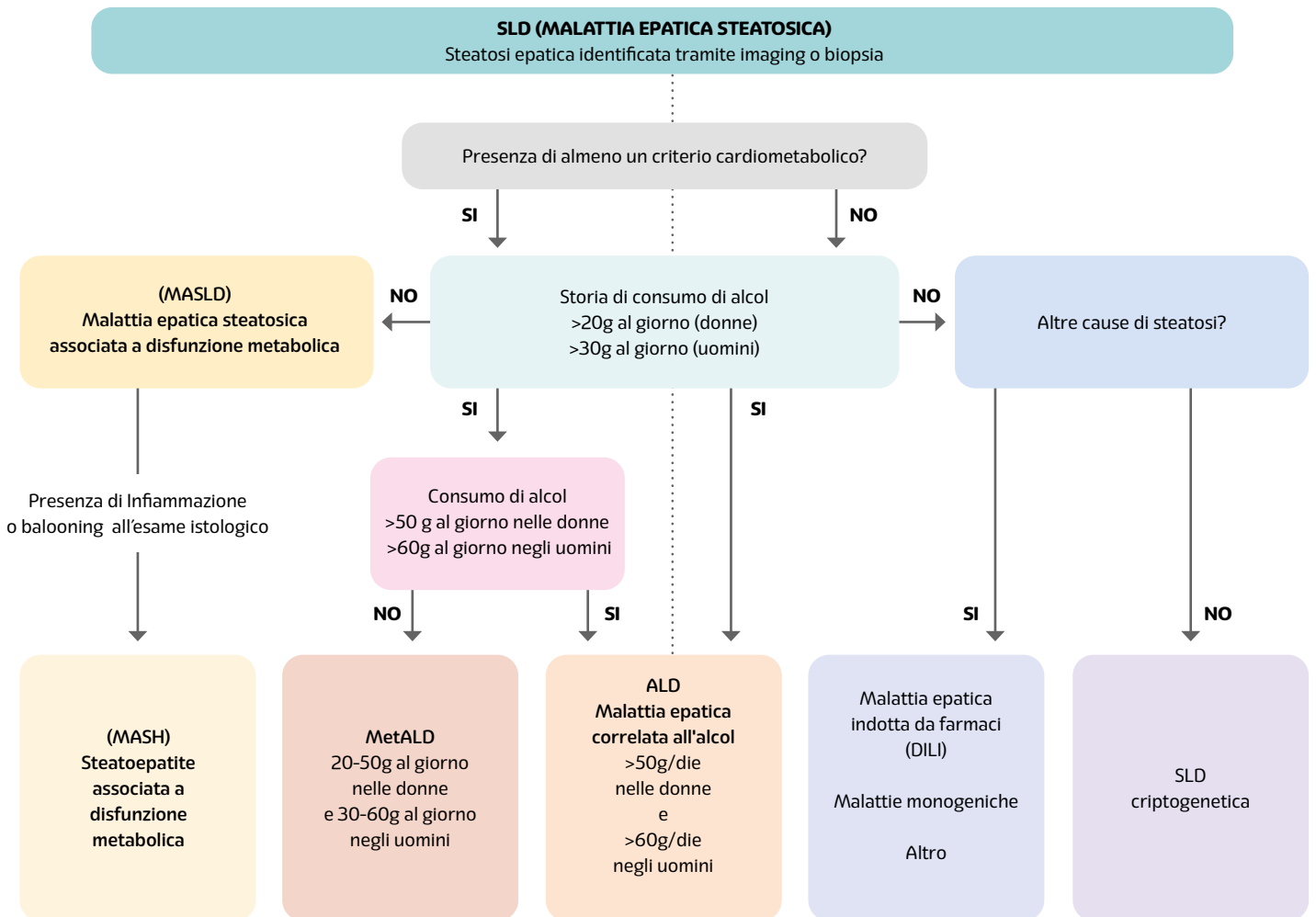


Figura 1 – Classificazione della Malattia Epatica Steatosica (SLD) e sottocategorie. Adattata da ⁴
ALD, malattia epatica correlata all'alcol; DILI, malattia epatica indotta da farmaci; MASH, steatoepatite associata a disfunzione metabolica; MASLD, malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica; MetALD, MASLD con consumo moderato (aumentato) di alcol; SLD, malattia epatica steatosica

Tabella 1 - Fattori di Rischio Cardiometabolici nella definizione di MASLD. Adattata da 4

Fattori di rischio metabolici	Criteri negli adulti
Sovrappeso o Obesità	BMI ≥ 25 kg/m ² (≥ 23 kg/m ² nelle popolazioni di etnia Asiatica) Circonferenza addominale ≥ 94 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne (Europei) ≥ 90 cm negli uomini e ≥ 80 cm nelle donne (Sud Asiatici e Cinesi) ≥ 85 cm negli uomini e ≥ 90 cm nelle donne (Giapponesi)
Disglicemia o Diabete tipo 2	Prediabete: HbA1c 39-47 mmol/mol (5,7-6,4%) o glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl) o glicemia a due ore OGTT 7,8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) o Diabete tipo 2 : HbA1c ≥ 48 mmol/mol ($\geq 6,5\%$) o glicemia a digiuno ≥ 7 mmol/L (≥ 126 mg/dl) o glicemia a 2 ore OGTT $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dl) o <u>Trattamento per diabete tipo 2</u>
Trigliceridi plasmatici	$\geq 1,7$ mmol/L (≥ 150 mg/dl) o in trattamento con ipolipemizzante
Colesterolo HDL	≤ 1 mmol/L (≤ 39 mg/dl) negli uomini o $\leq 1,3$ mmol/L (≤ 50 mg/dl) nelle donne o in trattamento ipolipemizzante
Pressione sanguigna	$\geq 130/85$ mmHG o in trattamento per ipertensione

individui affetti, stratificazione del rischio e gestione terapeutica farmacologica e non, incluso la fase terminale e il trapianto di fegato.

Di seguito una selezione di approfondimenti con evidenziate le raccomandazioni e le dichiarazioni pubblicate nelle linee guida che riportano le informazioni più interessanti e aggiornate da applicare nella pratica clinica.

Case finding e diagnosi

A • Raccomandazione:

Negli adulti con MASLD, si dovrebbero usare score non invasivi basati su combinazioni di esami del sangue o di esami del sangue con tecniche di imaging che misurano le proprietà meccaniche e/o il contenuto di grasso epatico, per il rilevamento della fibrosi in quanto la loro accuratezza è superiore a quella dei test standard degli enzimi epatici (ALT e AST). (LoE 2, forte raccomandazione, forte consenso).

Commento

È importante sottolineare che questi metodi non presentano elevata potenza nella popolazione generale e quindi sono particolarmente utili in coorti selezionate di individui con MASLD. Diversi score diagnostici sono stati testati in vari studi per il loro potere predittivo di fibrosi:

- FIB-4 (indice di fibrosi-4) = età x AST/(conta piastrinica x O(ALT)) (età in anni, ALT e AST in U/L e conta piastrinica in 109/L).
- APRI (indice del rapporto AST/piastrine) = (AST/AST normale superiore) x (100/conta piastrinica).
- NFS (punteggio di fibrosi NAFLD) = $-1,675 + 0,037 \times \text{età} + 0,094 \times \text{BMI} + 1,13 \times \text{glicemia a digiuno alterata (sì = 1, no = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{conta piastrinica} - 0,66 \times \text{albumina (età in anni; BMI in kg/m}^2\text{; AST e ALT in (U/L); conta piastrinica in 109/L e albumina in g/dl)}$.

FIB-4 è lo strumento più ampiamente consolidato e disponibile. Tuttavia, la sua capacità di rilevare la fibrosi è limitata nell'intervallo intermedio (1.3-2.67) negli anziani e nei diabetici.⁸

FIB-4 come singolo test può quindi causare un elevato numero di falsi positivi, soprattutto nelle popolazioni a bassa prevalenza. In particolare, negli individui di età superiore ai 65 anni, si applica un diverso limite inferiore di 2.0.

La fibrosi porta a modificazioni delle proprietà meccaniche del fegato, che possono essere valutate utilizzando tecniche di imaging, come la RM e l'elastografia basata su ultrasuoni. L'elastografia transitoria a vibrazione controllata (VCTE) determina valori di misurazione della rigidità del fegato (LSM), quella ad attenuazione controllata (CAP) consente una stima relativamente affidabile del grado di fibrosi e steatosi, rispettivamente.

B • Raccomandazione:

Negli adulti con MASLD, si raccomanda un approccio in più fasi: in primo luogo, si dovrebbe usare uno score validato come FIB-4. Successivamente, si raccomandano tecniche di imaging validate, come l'elastografia epatica per chiarire ulteriormente lo stadio di fibrosi o in pazienti ad alto rischio. (LoE 2, forte raccomandazione, forte consenso).

Commento

Percorsi di assistenza clinica basati sull'applicazione sequenziale di score non invasivi e tecniche di imaging risultano particolarmente convenienti per l'identificazione e la gestione di individui con MASLD a rischio di malattia fibrotica.

Strategia raccomandata negli adulti con sospetto MASLD

La presenza di MASLD e fibrosi avanzata dovrebbe essere valutata in individui con:

- (a) diabete di tipo 2 o (b) obesità addominale e fattori di rischio metabolici aggiuntivi o (c) enzimi epatici persistentemente elevati. Si raccomanda un processo in più fasi per identificare gli individui con fibrosi avanzata (**Figura 2**). Innanzitutto, dovrebbe essere eseguito un test FIB-4, se il risultato è inferiore a 1.3, si può presumere che questi individui siano a basso rischio di fibrosi avanzata e possono essere rivalutati ogni 1-3 anni. Se FIB-4 è > 1.3 (o > 2.0 in individui di età > 65), la possibilità di fibrosi avanzata

aumenta e, specie in condizioni di alto rischio, si raccomanda l'esecuzione dell'elastografia epatica (es - VCTE) come secondo passaggio per determinare lo stadio della fibrosi. Questo approccio graduale ha dimostrato la possibilità di identificare individui a rischio di sviluppare complicanze ed è utile anche nello stratificare gli individui consentendo un approccio differenziato anche nel setting delle cure primarie.

Novità nel trattamento della MASLD

La ricerca farmacologica ha rivolto negli ultimi anni grandi sforzi per individuare e testare nuove terapie farmacologiche per i soggetti affetti da MASLD e MASH allo scopo di ridurre il danno epatico e la fibrosi nonché gli esiti correlati.

A Febbraio 2024 sono stati pubblicati i dati preliminari di uno studio clinico randomizzato preliminare su un campione di pazienti con MASLD trattati per 6 mesi con ASA giornaliero a basso dosaggio nei quali è stata dimostrata una riduzione significativa della quantità di grasso epatico rispetto al placebo.⁹ Ulteriori studi su un campione più ampio sono necessari per confermare questi risultati. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III di registrazione di Resmetirom,

un agonista del recettore dell'ormone tiroideo, attivo per via orale e diretto al fegato, con elevata selettività per il recettore b1, che ha mostrato risultati incoraggianti nel trattamento di soggetti con MASH non cirrotici (fibrosi in stadio 2 e 3).¹⁰

C • Raccomandazione:

Gli adulti con MASH non cirrotici con fibrosi epatica significativa (stadio ≥2) dovrebbero essere presi in considerazione per il trattamento con resmetirom poiché questo trattamento ha dimostrato efficacia istologica su steatoepatite e fibrosi in un ampio studio di registrazione di fase III con un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile (LoE 2, raccomandazione forte, consenso). Il trattamento con resmetirom, se approvato, può essere preso in considerazione per gli individui con MASLD che non sono cirrotici e con documentazione di: (a) fibrosi avanzata; (b) steatoepatite a rischio con fibrosi significativa (mediante biopsia epatica, quando disponibile, o tramite score non invasivi validati); o (c) rischio di complicanze (es - tramite soglie definite da elastografia o biomarcatori) (LoE 3, raccomandazione aperta, consenso). Attualmente, nessuna farmacoterapia mirata a MASH può essere raccomandata per gli adulti con MASH in fase cirrotica (LoE 5, raccomandazione debole, consenso forte).

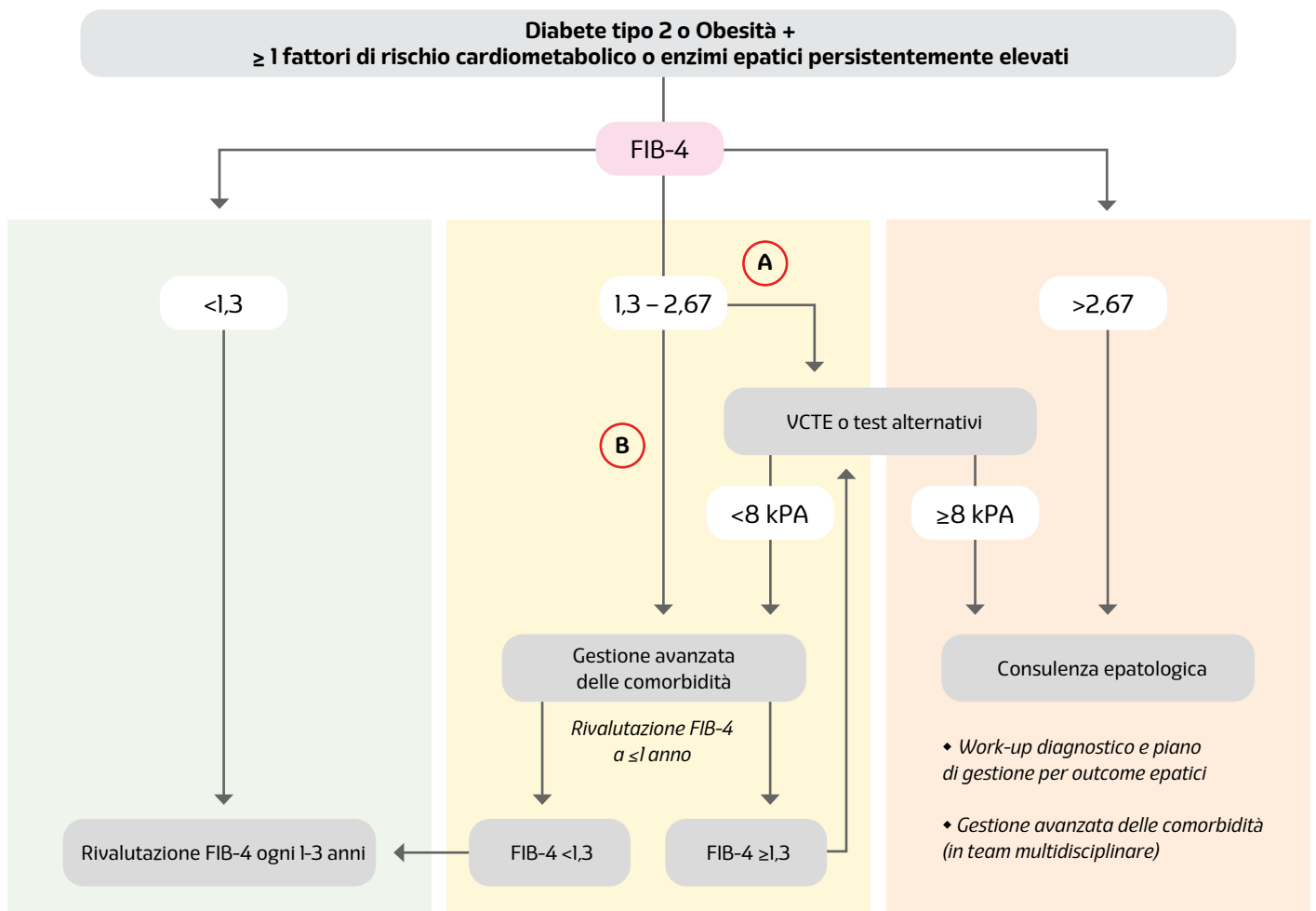


Figura 2 - Strategia per la valutazione non invasiva del rischio di fibrosi avanzata in individui con MASLD. Adattata da⁴

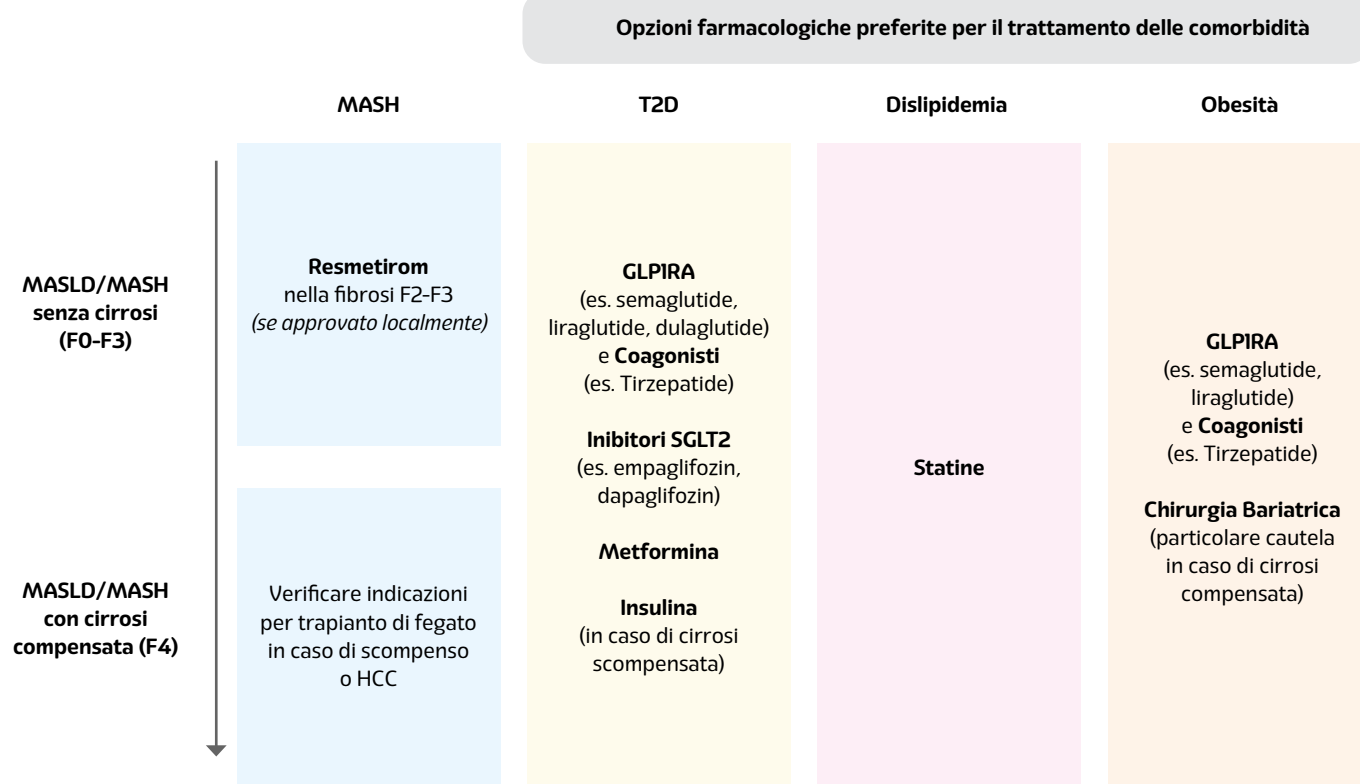


Figura 3 - Raccomandazioni terapeutiche oltre la modifica dello stile di vita nella MASLD/MASH. Adattata da⁴

Commento

La pubblicazione dello studio ha consentito in USA nel Marzo 2024 l'approvazione accelerata di Resmetirom. Il farmaco ha avuto prestazioni migliori del placebo in quanto ha migliorato sia l'attività della malattia (risoluzione della steatoepatite) sia la fibrosi. Anche gli enzimi epatici e i lipidi sierici sono stati significativamente ridotti, mentre gli effetti sul controllo glicemico e sul peso corporeo sono stati neutri. Gli effetti collaterali sono stati principalmente gastrointestinali con una buona sicurezza e tollerabilità complessiva. I criteri predittivi di risposta e la durata ottimale della terapia sono attualmente sconosciuti. La sperimentazione di fase III sta proseguendo allo scopo di valutare se un trattamento più prolungato determini risultati clinici migliori, inclusa la prevenzione della progressione verso la cirrosi. Attualmente, il resmetirom è l'unico farmaco mirato alla MASH con risultati positivi da uno studio clinico di fase III di registrazione.

D • Raccomandazione:

In assenza di una dimostrazione formale di miglioramento istologico in ampi studi di fase III ben condotti, i GLP1-RA non possono attualmente essere raccomandati come terapie mirate alla MASH (LoE 5, forte raccomandazione, forte consenso).

I GLP1RA sono sicuri da usare nella MASH (inclusa la cirrosi compensata) e dovrebbero essere usati per le rispettive indicazioni, vale a dire diabete di tipo 2 e obesità, poiché il loro uso migliora i risultati cardiometabolici (LoE 2, forte raccomandazione, forte consenso).

Laddove disponibile, il pioglitazone è sicuro da usare negli adulti con MASH non cirrotici ma data la mancanza di una solida dimostrazione di efficacia istologica su steatoepatite e fibrosi epatica in ampi studi di fase III, non può essere raccomandato come terapia mirata per MASH (LoE 2, raccomandazione debole, consenso).

Non ci sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2) e metformina come terapie mirate alla MASH; tuttavia, sono sicuri da usare nella MASLD e dovrebbero essere usati per le loro rispettive indicazioni, vale a dire diabete di tipo 2, insufficienza cardiaca e malattia renale cronica (LoE 3, raccomandazione forte, forte consenso). In caso di sostanziale perdita di peso indotta da GLP1RA, ci si potrebbe aspettare un beneficio istologico epatico, sebbene questo non sia stato ampiamente documentato finora (LoE 2, forte consenso). Non ci sono prove sufficienti a supporto dell'uso di qualsiasi altra classe di farmaci ipoglicemizzanti come terapie mirate a MASH (LoE 5, forte consenso).

Commento

In merito all'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti autorizzati per la cura del diabete mellito al fine di ridurre il danno epatico e la fibrosi valutate istologicamente o con metodiche non invasive e gli esiti correlati al fegato le risposte sono contraddittorie. Non ci sono infatti prove sufficienti a supporto dell'uso di qualsiasi classe di farmaci ipoglicemizzanti come terapie mirate alla MASH, ma ne viene raccomandato l'uso per limitare le complicanze cardiometaboliche. La **Figura 3** riassume le opzioni di trattamento farmacologico negli individui con MASH, a seconda delle comorbidità e dello stadio della malattia.

Bibliografia

1. Rinella ME, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;78:1966-86.
2. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023;77:1335-47.
3. Le MH, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201, 807 persons. *J Hepatol* 2023;79:287-95.
4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492-542
5. Younossi ZM, et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2024;80:694-701
6. Israelsen M, et al. Validation of the new nomenclature of steatotic liver disease in patients with a history of excessive alcohol intake: an analysis of data from a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9:218-28.
7. Aberg F, et al. Alcohol consumption and metabolic syndrome: clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol* 2023;78:191-206.
8. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89.
9. Simon T, et al. Aspirin for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease without cirrhosis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:920-29
10. Harrison SA, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.

B Guardando al futuro. FibroScan anche nelle cure primarie?

Looking to the future - FibroScan even in primary care?

Il recente ed incalzante progresso della scienza e della tecnologia ha certamente divelto i limiti che, un tempo, contenevano il perimetro investigativo della clinica, ponendo il medico di assistenza primaria, quotidianamente, al cospetto di nuove frontiere e sfide, spesso avvincenti. La MASLD costituisce, oggi, un'entità nosologica di straordinaria importanza, sia in ragione dei dati epidemiologici, sia in forza delle mirabili possibilità che una diagnosi tempestiva realizza, invertendo/mitigando le traiettorie nosodromiche e, da ultimo, modificando la prognosi. In questa cornice s'inscrive il FibroScan, una metodica di notevole interesse clinico, utile per individuare gli esiti della MASLD.

Oltre l'ecografia epatica tradizionale: il FibroScan

Tra le metodiche strumentali utili allo studio del fegato, l'ecografia esercita un ruolo di indubbio rilievo. Usualmente, l'ecotessitura epatica consta di un tappeto di echi fini, omogeneamente distribuiti, di media intensità, nel cui contesto figurano elementi extra-parenchimali, quali colecisti e vasi. Echi ad alta intensità, fittamente stipati, caratterizzano il cosiddetto "bright liver echopattern", generalmente espressione di steatosi epatica. Una metanalisi ha registrato una sensibilità dell'84.8% e una specificità del 93.6% nel segnalare la presenza di steatosi moderata-severa, avendo la biopsia epatica quale riferimento¹. Di converso, la riproducibilità dell'ecografia epatica non sempre è ottimale; inoltre, la metodica fornisce una valutazione semi-quantitativa della steatosi, con un'ampia variabilità operatore-dipendente, soprattutto nelle forme lievi di malattia.

Il progredire della tecnologia ha permesso di demandare la biopsia epatica ai casi di reale e stringente necessità clinica. La biopsia epatica, infatti, sebbene configuri il *gold standard* diagnostico della MASLD, è una procedura invasiva non scevra di

complicanze. Di qui, la ricerca di nuove metodiche non invasive, atte alla determinazione accurata di scenari compatibili con epatofibrosi e/o epatosteatosi. In questo contesto si inserisce l'elastometria ad impulsi (FibroScan, Echosens, Parigi, Francia) capace di individuare un accumulo patologico di acidi grassi nel fegato e/o rilevare alterazioni dell'elasticità epatica. L'esame si esegue dopo almeno 3 ore di digiuno ed il risultato è disponibile immediatamente.

Il FibroScan prevede una sonda ecografica modificata, un sistema elettronico dedicato e un'unità di controllo. La sonda racchiude sia un vibratore, che genera onde elastiche di media amplitudine e bassa frequenza, sia un trasduttore ecografico da 5 MHz, deputato all'emissione/ricezione di ultrasuoni. La metodica valuta l'epatofibrosi stimando la deflessione dell'elasticità epatica (*stiffness*), espressa in KiloPascal (KPa).

I valori inerenti alla rigidità epatica (*Liver Stiffness Measurement* ovvero LSM) sono compresi tra 2.5 e 75 KPa. Le misurazioni sono effettuate in ipocondrio destro, a livello del lobo epatico omolaterale, attraverso gli spazi intercostali, mentre il paziente giace supino, con il braccio destro in massima abduzione.

Il dispositivo analizza una sezione cilindrica di tessuto epatico di circa 4 cm di lunghezza per 1 cm di diametro, ubicata ad una profondità di 2.5 cm circa dalla superficie cutanea. Queste dimensioni sono circa 100 volte maggiori rispetto ad un campione bioptico standard; dunque: più rappresentative dell'intero parenchima epatico. L'elasticità epatica e l'epatosteatosi sono calcolate su di dieci misurazioni valide.

La percentuale di successo o "success rate" è il rapporto tra il numero di misurazioni valide e il numero di misurazioni totali ottenute durante l'esame. L'IQR o "interquartile range" costituisce la variabilità delle misurazioni effettuate.

Tabella 1 - Stadiazione dell'epatofibrosi con il Fibroscan

Eziologia	F0-F1	F2	F3	F4
HBV	≤6.0 KPa	≥6.0 KPa	≥9.0 KPa	≥12.0 KPa
HCV	≤7.0 KPa	≥7.0 KPa	≥9.5 KPa	≥12.0 KPa
HCV-HIV	≤7.0 KPa	≤10.0 KPa	≥11.0 KPa	≥14.0 KPa
COLESTASI	≤7.0 KPa	≥7.5 KPa	≥10.0 KPa	≥17.0 KPa
NAFLD/NASH	≤7.0 KPa	≥7.5 KPa	≤10.0 KPa	≥14.0 KPa

La validità di una misurazione di “stiffness” epatica dipende da due parametri: l'IQR, che non deve trascendere il 30% del valore mediano e la “success rate”, soddisfatta se almeno il 60% di misurazioni è stato correttamente effettuato.

Gli studi condotti su soggetti sani hanno individuato valori di “stiffness” epatica compresi tra 4.8 KPa e 5.5 KPa, che pertanto sono attualmente considerati i *cut-off* di normalità². La stadiazione dell'epatofibrosi risente particolarmente della storia clinica del paziente³, essendo i *cut-off* suscettibili di variabilità nosologica (Tabella 1).

Il FibroScan consente di ottimizzare il grado di accuratezza diagnostica e, al contempo, di stadiare l'entità dell'epatosteatosi mediante una misurazione quantitativa, di chiaro supporto alla pratica clinica quotidiana⁴. I valori del CAP sono compresi tra 100 e 400 dB/m. Quanto più accentuato sarà il rilievo del CAP, tanto più esteso sarà l'accumulo di grasso intraepatico⁵. CAP e LSM sono calcolati simultaneamente durante l'esame.

In una grande metanalisi su dati aggregati di pazienti sottoposti a biopsia epatica per sospetta NAFLD, il CAP ha dimostrato una notevole accuratezza diagnostica nel rilevare steatosi lieve, con una sensibilità dell'87%, una specificità del 91%, un AUROC di 0.96⁶. Sebbene, nel tempo, si siano avvicinati numerosi *cut-off* per distinguere e stratificare la gravità dell'epatosteatosi, una metanalisi⁷ ha infine sancito a 248 dB/m il valore coerente con >S0 ovvero steatosi lieve; 268 dB/m il valore coerente con >S1 ovvero steatosi moderata; 280 dB/m il valore coerente con >S2 ovvero steatosi grave.

Tra i limiti del FibroScan annoveriamo l'eccesso ponderale: nonostante sia possibile utilizzare una sonda dedicata (XL), l'obesità può inficiare l'accuratezza diagnostica dell'esame, soprattutto quando grave. Anche l'eventuale presenza di ascite mina l'accuratezza diagnostica della metodica. Parimenti, l'esame è incapace di discriminare tra tessuto cicatriziale limitrofo al parenchima epatico, congestione epatica secondaria ad altre patologie ed epatofibrosi franca. Infine, anche l'esperienza dell'operatore potrebbe rappresentare un limite, allorché il livello di dimestichezza e confidenza con la metodica non sia sorretto da un uso intensivo ed appropriato della stessa⁸.

I vantaggi offerti dal FibroScan sono molteplici e giustificano il suo ruolo anche nel setting delle cure primarie, essendo una metodica

di utilizzo immediato, non invasiva e di dimensioni contenute; inoltre, il suo razionale di impiego è precipuamente insito nella diagnostica precoce.

Conclusioni

Il FibroScan perfeziona la diagnostica strumentale delle malattie epatiche, integrando l'esame ecografico tradizionale. Il FibroScan configura una metodica, non invasiva, indolore, di pronto utilizzo e ripetibile, in grado di rilevare, in modo sensibile e specifico, la presenza di epatosteatosi e/o epatofibrosi a carico del parenchima epatico, offrendo informazioni preziose al medico di assistenza primaria e agli specialisti epatologi.

Bibliografia

- Hernaez R, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082-90
- Roulot D, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606-13
- Bonder A, et al. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:372.
- Yen YH, et al. The correlation of controlled attenuation parameter results with ultrasound-identified steatosis in real-world clinical practice. *J Formos Med Assoc* 2017;116:852-61.
- Ferraioli G, et al. Liver ultrasound elastography: an update to the world federation for ultrasound in medicine and biology guidelines and recommendations. *Ultrasound Med Biol* 2018;44:2419-2440.
- Pu K, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2019;19:51.
- Karlas T, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017;66:1022-30.
- Chang PE, et al. Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:91-106.