

L'alterazione degli indici di colestasi in Medicina Generale

Massimo Berardino¹, Gaetano D'Ambrosio², Domenico Pasculli¹, Mario Dell'Orco², Tecla Mastronuzzi¹, Ignazio Grattagliano¹

¹ SIMG Bari; ² SIMG BAT

Summary

Patients can display abnormal liver biochemical tests, even asymptotically, and abnormalities can include cholestatic indexes, i.e. gamma-glutamyl-transpeptidase (gGT) and alkaline phosphatase (ALP). Indeed, alteration of cholestatic biochemical indexes is frequent in patients attending the family practice's office. However, this finding requires a careful interpretation to activate a variety of workups which often include consultation. Guidelines on the management of patients with hypertransaminasemia have been published; by contrast, the approach to the patient with abnormal gGT and/or ALP is less known, and this is the purpose of the present article in which the behavior and the perception of the problem by some family doctors is reported too.

Introduzione

Il riscontro di un'alterazione degli indici epatici è una condizione molto frequente in Medicina Generale (MG). Tuttavia, questa situazione richiede sempre un'attenta interpretazione volta ad attivare corretti percorsi diagnostico-terapeutici ed un'appropriata valutazione specialistica laddove necessaria. Diverse linee guida sono state pubblicate negli ultimi anni sulla gestione del paziente con ipertransaminasemia¹⁻⁴, mentre il corretto approccio al paziente con elevati livelli di gamma-glutamyl-transpeptidasi (gGT) e/o di fosfatasi alcalina (ALP) non è stato quasi mai descritto. Ad esempio, il riscontro di alti livelli di gGT impegna il medico in diagnosi differenziale tra epatopatia tossica da alcol (importanti l'anamnesi e il risultato di score)⁵ o da farmaci (anamnesi dettagliata, applicazione di scores specifici)⁶ e disordini metabolici tipo steatosi epatica nonalcolica (NAFLD)⁷. Altre diagnosi importanti includono le malattie colestatiche croniche⁸. Di seguito è sintetizzato il report di

un'indagine condotta sui database di alcuni medici di medicina generale (MMG) inerenti il comportamento in caso di riscontro di elevati livelli di gGT. Successivamente sono riportate alcune definizioni e descrizioni di situazioni cliniche in cui questi enzimi possono risultare alterati.

Report

Una breve ricerca quantitativa è stata condotta attraverso uno studio osservazionale di tipo descrittivo estrapolando i dati registrati nei database dei gestionali di studio di tre MMG. Lo scopo è stato valutare il comportamento dei MMG in presenza di alterazione della gGT, intesa come indice di colestasi, attraverso la prescrizione di altre indagini ematochimiche inclusi ALP e autoanticorpi (antimitocondrio, AMA; antinucleo, ANA), ecografia addome, visita gastroenterologica. È stata impostata la seguente query: 1) identificare i pazienti in carico al medico da almeno un anno; 2) per ognuno di questi pazienti verificare se presente almeno una registra-

zione di gGT nell'arco temporale di 12 mesi e se l'esito fosse al di sopra della soglia di normalità; 3) in presenza di più di un valore patologico, individuare quello meno recente; 4) ricercare se in un arco temporale definito di 30 giorni dalla data del riscontro di iper-gGT fossero presenti richieste e conseguenti registrazioni di ALP; 5) ricercare se in un arco temporale definito di 30 giorni dalla data del riscontro di ALP elevato fossero presenti prescrizioni e registrazioni di AMA, ANA, ecografia addome, visita gastroenterologica.

La popolazione totale osservata era costituita da 4.022 assistiti (Fig. 1). La gGT era stata richiesta al 40% (n = 1.612) di essi nell'arco di 12 mesi; il 78,7% (n = 1.269) aveva eseguito l'esame o il risultato era stato registrato dal medico. L'esame risultava nella norma nell'85,7% (n = 1.088; M = 562) con valori medi di gGT pari a $24,7 \pm 0,5$ UI/mL nell'uomo e $19,0 \pm 0,4$ UI/mL nella donna (range di normalità: M = 6-83, F = 3-68). Il 14,3% (n = 181) degli assistiti presentava invece un valore di gGT superiore alla soglia di normalità ($127,4 \pm 15,3$ UI/mL); di questi, a n = 66

How to cite this article: Berardino M, D'Ambrosio G, Pasculli D, et al. L'alterazione degli indici di colestasi in Medicina Generale. Rivista SIMG 2020;27(5):19-22.

© Copyright by Società Italiana 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>

(36,5%) era stata richiesta ALP contestualmente o successivamente al riscontro di iper-gGT: n = 44 avevano ALP normale e n = 22 alterata. Di questi ultimi con gGT e ALP alterati, solo in 3 casi era stata richiesta un'ecografia dell'addome, in 2 una visita specialistica e solo in 1 caso sia l'ecografia dell'addome sia la visita gastroenterologica. In nessun caso erano stati prescritti gli autoanticorpi.

Questo report, nonostante il breve periodo di osservazione e il limitato numero di casi, evidenzia che:

- le gGT alterate sono di frequente riscontro in MG;
- il MMG richiede poco frequentemente l'ALP a completamento indagini;
- il MMG generalmente non indaga sulla presenza di autoanticorpi.

Note generali di inquadramento del paziente con rialzo degli indici di colestasi

Considerazioni di base sui parametri biochimici di colestasi alterati:

- a. Le gGT sono enzimi appartenenti a una famiglia principalmente contenuta nei microsomi epatici, ma sono anche prodotti dalle cellule dell'epitelio biliare

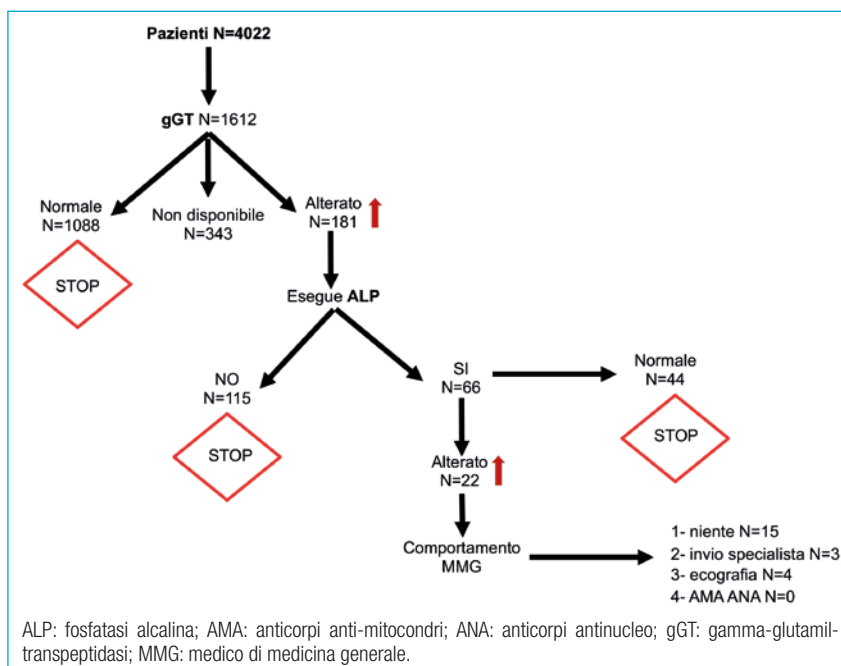
e di altri organi (rene, pancreas, milza, vescicole seminali, cuore e cervello). Nei nati a termine, i livelli circolanti di gGT sono 6-7 volte più alti che nell'adulto; poi calano progressivamente sino alla normalità già all'età di 5-7 mesi. Le concentrazioni sieriche sono in genere più alte nelle donne fino ai 10 anni di età e negli adolescenti maschi. A livello epatico, le gGT sono indotte dall'uso di sostanze esogene (barbiturici, ciclosporina, alcol, estratti naturali) e aumentano a livello sierico anche in corso di colestasi. Un aumento isolato, cioè senza incremento concomitante di ALP, può verificarsi in presenza di NAFLD o in corso di intossicazione epatica da alcol o farmaci. Invece, in presenza di alterazione concomitante di gGT e transaminasi, il valore dell'ALP diventa spesso discriminante. Se i livelli di ALP sono normali, le ipotesi maggiormente sostenibili sono la NAFLD o la sua forma infiammatoria (NASH), il danno epatico indotto da alcol o da farmaci. Nel caso invece di livelli di ALP persistentemente alti, è probabile la presenza di una epatopatia colestatica. Infine, nei rari casi di colestasi intraepatica gravidica o di difetto congenito

del metabolismo dei sali biliari, la gGT è quasi sempre inalterata.

- b. L'ALP è un enzima adeso alle membrane cellulari dei canalicoli biliari. I suoi livelli sierici aumentano quando i sali biliari, accumulati nei canalicoli biliari, solubilizzano l'enzima. L'ALP è presente anche in altri tessuti (osso, reni, intestino, placenta). Un aumento isolato, non accompagnato da innalzamento di altri parametri epatici, deve far pensare a un'iniziale forma di colestasi extra-epatica, mentre se associato ad aumento delle gGT, occorre considerare la possibilità di un'epatopatia colestatica cronica.
- c. La bilirubina rappresenta per l'80% il prodotto finale del metabolismo dell'emoglobina e per il 20% il catabolismo delle emoproteine sieriche (mioglobina, citocromi, perossidasi, catalasi). La bilirubina è detta non coniugata (o indiretta) ed è insolubile, quindi necessita del legame con l'albumina per essere trasportata nel torrente circolatorio. Giunta al fegato, la bilirubina non coniugata viene distaccata dall'albumina e coniugata con acido glucuronico (bilirubina diretta o coniugata) per essere immessa nella bile. Un deficit parziale dell'enzima di coniugazione è alla base della Sindrome di Gilbert. La bilirubina indiretta aumenta nella Sindrome di Gilbert, nelle condizioni con eccessiva emolisi e nelle reazioni a farmaci. La bilirubina diretta aumenta nell'ittero da ostruzione biliare e, in genere, aumenta più tardivamente rispetto a gGT e ALP; quando supera i livelli di 20 mg/dL diventa neurotossica.

FIGURA 1.

Pazienti indagati per gGT: comportamento del MMG (periodo di osservazione di 1 anno).



La colestasi cronica

Per colestasi si intende un'alterazione del flusso biliare attraverso un qualsiasi segmento del sistema biliare, dall'epatocita al duodeno. La forma intraepatica si realizza a causa di un difetto della funzione epatocellulare o per un'ostruzione dell'albero biliare intraepatico. La cosiddetta colestasi extraepatica include invece tutte le condizioni responsabili di un'ostruzione del flusso biliare nei dotti biliari maggiori.

All'esordio, le malattie colestatiche croniche sono spesso paucisintomatiche e presentano scarse alterazioni dei parametri biochimici. Di conseguenza una diagnosi precoce è estremamente difficile nel setting delle cure primarie.

In realtà non deve essere mai dimenticato che il fegato ha un ruolo centrale in emodinamica, nel metabolismo intermedio, nell'assorbimento, sintesi e secrezione di metaboliti e sostanze essenziali e che spesso rappresenta il principale bersaglio di attacchi esogeni (tossine, virus, farmaci) ma anche endogeni (immuno-mediati). Nel secondo caso, la cellula danneggiata può essere principalmente l'epatocita (epatite autoimmune, AIH) o il colangiocita a livello intra- e/o extra-parenchimale (colangite biliare primitiva, PBC; colangite sclerosante primitiva, PSC). Esistono poi anche quadri clinici caratterizzati dalla sovrapposizione di più forme autoimmuni (ad esempio PSC + PBC; AIH + PBC; PSC + AIH) che rendono nell'insieme particolarmente complesse queste malattie con conseguente necessità di approccio multidisciplinare. Nel complesso, la prevalenza delle malattie autoimmuni del fegato è per fortuna relativamente bassa: 28 casi su 100.000 individui per la PBC, 1-16 per la PSC e 16-18 per l'AIH. Il rapporto donna:uomo è 9:1 per la PBC⁹, 1:2 per la PSC e 3-4:1 per l'AIH. Nonostante la prevalenza di queste epatopatie sia bassa e pertanto di non frequente riscontro in MG, resta fondamentale che il MMG conosca queste condizioni e sappia come escluderle nei pazienti che presentano alterazioni degli indici di colestasi¹⁰.

Il sospetto di colestasi e il case finding

Il ripetuto riscontro di un aumento degli indici di colestasi in un soggetto asintomatico rappresenta una sfida clinica, considerato anche che i sintomi, qualora presenti, sono scarsi e poco specifici, come l'astenia e il prurito, a volte accompagnato da segni cutanei di grattamento. In questi casi, l'ecografia addominale può fornire utili informazioni volte soprattutto a escludere la presenza di un'ostruzione extra-epatica. La PBC deve essere sospettata quindi in

TABELLA 1.
Criteria diagnostici per la PBC.

Presenza di colestasi: ALP al di sopra del range di normalità
Presenza di anticorpi: AMA > 1:40 o anti-gp-210 e/o anti-sp-100
Istologia: colangite distruttiva non suppurativa

Almeno 2 criteri devono essere contemporaneamente presenti¹¹.
ALP: fosfatasi alcalina; AMA: anticorpi anti-mitocondri.

tutte le donne che si presentano:

- asintomatiche con alterazione degli indici di colestasi ad analisi di routine;
- sintomatiche con prurito o astenia e alterazione degli indici di colestasi;
- asintomatiche con positività per gli AMA eseguiti a completamento di indagini nel corso di altre condizioni, ad esempio malattie reumatologiche.

È comunque importante ricordare che, in generale, la probabilità di essere portatori di una patologia epatica cronica aumenta quando più di un test epatico risulta alterato o quando un singolo parametro è persistentemente fuori range.

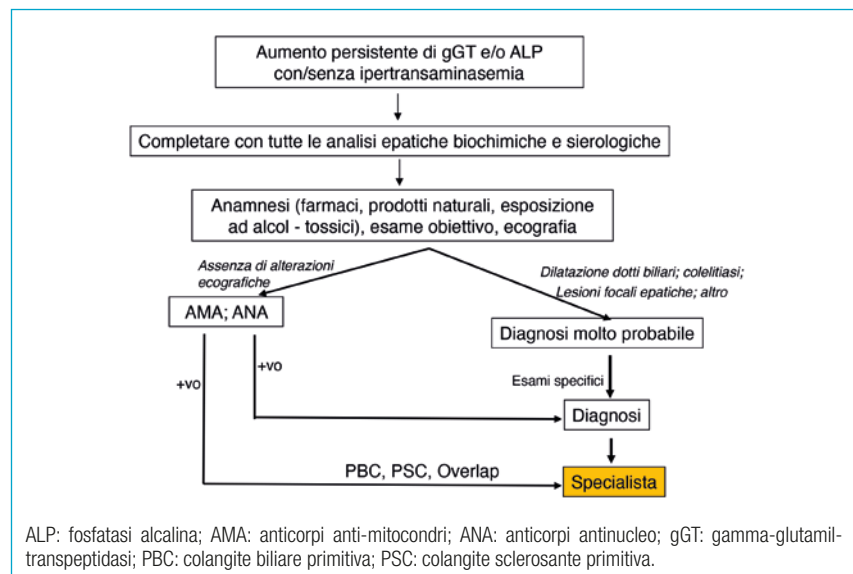
La presenza di una positività per gli AMA ha sia un'alta sensibilità che un'alta specificità (90 e 95%, rispettivamente) per la diagnosi di PBC. Alcuni pazienti con diagnosi istologica di PBC (< 5%) sono tuttavia AMA negativi (colangite autoimmune) presentando spesso positività per gli ANA. In Tabella 1

sono riportati i criteri per la diagnosi di PBC che includono una combinazione di valutazioni sierologiche, biochimiche e istologiche¹¹. Alcuni nuovi test di laboratorio (anticorpi anti-M2, anti-gp120, anti-sp100) permettono oggi l'identificazione di sottogruppi di pazienti spesso portatori di forme più aggressive di malattia. Queste analisi, tuttavia, sono di competenza specialistica. Infine, anche un riscontro aspecifico di elevati livelli di IgM circolanti (> 280 mg/dL) devono far pensare a una PBC.

La ricerca di altri autoanticorpi circolanti può aiutare a discriminare tra le patologie colestatiche croniche. In particolare, la presenza di anticorpi anti-citoplasma perinucleare dei neutrofilii (pANCA) è riscontrabile nel 25-95% dei pazienti con PSC, una rara patologia di origine sconosciuta caratterizzata da infiammazione, fibrosi e restringimento dei dotti biliari intra- ed extra-epatici di medio-largo calibro¹².

FIGURA 2.

Approccio diagnostico al paziente con alterazione degli indici di colestasi.



Timing per l'invio allo specialista

Nella pratica, esistono situazioni cliniche che richiedono un approccio specialistico in tempi diversi, anche se in presenza della stessa malattia (Fig. 2).

La consultazione specialistica ha gli obiettivi di seguito elencati con i relativi tempi di espletamento:

- definire la diagnosi in presenza di parametri di colestasi risultati ripetutamente alterati in un periodo di 3-6 mesi dal primo riscontro in un soggetto con ecografia epatica priva di segnalazioni specifiche (*invio in tempi differiti*);
- inquadrare un paziente con indici di colestasi alterati insieme a ipertransaminasemia e anormalità di altri parametri di funzione epatica: bilirubina, albumina, INR (*consultazione in tempi brevi*);
- rivalutare lo stato generale (*consultazione pianificata*) o revisionare la terapia laddove non soddisfacente: ad esempio ALP ancora > 1,5x (*consultazione differita*) in un paziente consapevole di avere un'epatopatia cronica colestatica oppure che manifesta prurito di difficile trattamento o ittero alla prima comparso (*consultazione in tempi brevi*).

Definire lo stato di salute generale di un paziente con colestasi valutando le condizioni associate

I pazienti portatori di una malattia colestatica cronica molto spesso presentano anche

TABELLA II.

Disordini autoimmuni extra-epatici associati alla PBC ed elencati per frequenza.

- Sindrome di Sjogren
- Tiroidite di Hashimoto
- Sindrome di Raynaud
- Sclerodermia/CREST
- Artrite reumatoide
- Vitiligine
- LES
- Polimiosite
- Celiachia

TABELLA III.

Condizioni non autoimmuni frequentemente e casualmente associate con la PBC e relativi trattamenti.

Condizioni/indagini	Gestione
Osteopenia/osteoporosi: DEXA	Supplementazione di calcio e vitamina D ed eventualmente bifosfonati
Deficienza di vitamine liposolubili: dosaggio vitamine A, D e K	Integrare con le vitamine deficienti
Dislipidemia: ipercolesterolemia (spesso con alti livelli di HDL)	Se HDL alte: nessun trattamento Se HDL basse: statina o fibrati

HDL: lipoproteine ad alta densità (*High-Density Lipoprotein*).

altre condizioni sistemiche associate o conseguenti alla patologia primitiva e che coinvolgono altri organi e apparati. In Tabella II sono riportati alcuni disordini autoimmuni associati ma indipendenti allo stesso tempo dalla malattia epatica. In Tabella III, invece, sono elencate alcune condizioni che appaiono essere conseguenza della malattia epatica stessa e che principalmente coinvolgono il tessuto osseo, il sistema cardiovascolare e il metabolismo glico-lipidico.

Conclusioni

Gli indici di colestasi, o almeno la gGT in prima valutazione, dovrebbero essere inseriti tra i parametri da testare con la routine biochimica generale al fine di valutare lo stato di salute del fegato, ricordando comunque che la misurazione dei livelli ematici degli enzimi epatici non è utile né alla valutazione della severità né a quella della progressione di un'epatopatia cronica e che l'alterazione di alcuni di essi potrebbe essere riconducibile a cause extra-epatiche. Allo stesso tempo e in ogni caso, il medico non deve sottovalutare l'importanza di questi parametri in quanto potrebbero essere dei precoci indicatori di un'importante malattia epatica cronica.

Bibliografia

- 1 Sherwood P, Lyburn I, Brown S, et al. How are abnormal results for liver function tests dealt with in primary care? Audit of yield and impact. *BMJ* 2001;322:276-8.
- 2 Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
- 3 Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005;172:367-79.
- 4 Newsome PN, Cramb R, Davison SM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018;67:6-19.
- 5 Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption - II. *Addiction* 1993;88:791-804.
- 6 Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997;26:664-9.
- 7 Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management. *Clin Biochem* 2005;38:203-17.
- 8 Grattagliano I, Floreani A, Ubaldi E, et al. How best to manage chronic cholestasis. *J Fam Pract* 2018;67:E9-15.
- 9 Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8.
- 10 Marziani M, Bassanelli C, Ripellino C, et al. Epidemiology of primary biliary cholangitis in Italy: evidence from a real-world database. *Dig Liver Dis* 2019;51:724-9.
- 11 EASL Clinical Practice Guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
- 12 Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:3781-91.