



**UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Corso di Laurea in:
MEDICINA E CHIRURGIA**

**STUDIO DELL'ANDAMENTO E DEI PRINCIPALI
FATTORI ASSOCIATI ALLA FIBROSI EPATICA,
MISURATA MEDIANTE FIBROSCAN, NEI PAZIENTI
CON COLANGITE BILIARE PRIMITIVA**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Marzioni

Correlatore: Chiar.mo
Dott. Luca Maroni

Tesi di Laurea di:
Claudia Buongarzone

Anno Accademico 2019/2020

INDICE

1. INTRODUZIONE	Pag.5
2. COLANGITE BILIARE PRIMITIVA	Pag.6
2.1 Definizione.....	Pag. 6
2.2 Epidemiologia.....	Pag. 7
2.3 Eziopatogenesi.....	Pag. 8
2.4 Anatomia patologica.....	Pag. 12
2.5 Clinica.....	Pag. 15
2.5.1 Astenia.....	Pag. 15
2.5.2 Prurito.....	Pag. 16
2.5.3 Colestasi cronica.....	Pag. 17
2.5.4 Storia naturale di malattia e stadio avanzato.....	Pag. 18
2.6 Patologie associate.....	Pag. 19
2.7 Diagnosi.....	Pag. 21
2.7.1 Anamnesi ed esame obiettivo.....	Pag. 21
2.7.2 Diagnostica di laboratorio.....	Pag. 22
2.7.3 Diagnostica strumentale.....	Pag. 24
2.7.4 Biopsia epatica.....	Pag. 24
2.7.5 Diagnosi differenziale.....	Pag. 25
2.8 Colangite biliare primitiva con caratteri di autoimmunità (CBP-EAI).....	Pag. 27
2.9 Sviluppo e gestione della cirrosi e delle sue complicanze.....	Pag. 29
2.9.1 Ipertensione portale.....	Pag. 29
2.9.2 Epatocarcinoma.....	Pag. 30
2.9.3 Encefalopatia epatica.....	Pag. 30
2.9.4 Trapianto di fegato.....	Pag. 31
2.10 Stratificazione del rischio, indicatori prognostici e valutazione della risposta alla terapia.....	Pag. 32
2.11 Terapia.....	Pag. 37

2.11.1 UDCA: Acido Ursodesossilico.....	Pag. 37
2.11.2 OCA: Acido Obeticolico.....	Pag.39
2.11.3 Fibrati.....	Pag. 40
2.11.4 Nuove terapie.....	Pag.40
2.12 Gestione dei sintomi.....	Pag.42
3. FIBROSCAN.....	Pag. 44
3.1 Metodi invasivi e non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica a confronto.....	Pag.44
3.2 FibroScan: definizione e modalità di esecuzione.....	Pag.47
3.3 Vantaggi.....	Pag. 49
3.4 Limiti.....	Pag. 50
3.5 Interpretazione dei risultati.....	Pag. 52
3.6 Applicazione nei pazienti con CBP.....	Pag. 54
4. OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	Pag. 56
5. MATERIALI E METODI.....	Pag.57
5.1 Pazienti.....	Pag.57
5.2 Analisi statistica.....	Pag. 58
6. RISULTATI.....	Pag.59
6.1 Caratteristiche cliniche della popolazione.....	Pag.59
6.2 Caratteristiche laboratoristiche della popolazione.....	Pag.60
6.3 Analisi della terapia.....	Pag.61
6.4 Valutazione della fibrosi epatica nella popolazione mediante FibroScan.....	Pag.62
6.4.1 Caratteristiche della popolazione con T0 > 9.6 KPa.....	Pag.63
6.4.2 Caratteristiche della popolazione con T0 < 9.6 KPa.....	Pag.64
6.4.3 Caratteristiche della popolazione con variazione dei valori di LSM.....	Pag.65

6.4.4	Caratteristiche della popolazione con regressione/stabilità dei valori di LSM.....	Pag.65
6.4.5	Caratteristiche della popolazione con progressione dei valori di LSM...Pag.	67
6.4.6	Valutazione del FibroScan in relazione alla terapia ed alla risposta.....	Pag.68
7.	TABELLE.....	P ag.70
8.	DISCUSSIONE DEI RISULTATI.....	Pag.78
9.	CONCLUSIONI.....	Pag.83
	BIBLIOGRAFIA.....	Pag.85

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

La colangite biliare primitiva (CBP) è una patologia colestatica, cronica, autoimmune con un decorso variabile e progressivo. Se non trattata, è associata ad un alto rischio di sviluppo di cirrosi epatica e delle sue relative complicanze, fino ad insufficienza epatica e morte. L'impatto sui pazienti dipende, quindi, sia dalla progressione verso uno stadio terminale di malattia epatica (cirrosi e necessità di trapianto del fegato), sia dall'entità della sintomatologia, che può inficiare la qualità di vita dei pazienti stessi².

Alla luce di quest'ultima considerazione si può affermare che l'obiettivo della gestione e del trattamento della patologia è principalmente quello di prevenire la progressione della malattia epatica e migliorare i sintomi ad essa associati, che riducono la qualità di vita dei pazienti.

Lo scopo di questo elaborato è quello di valutare lo sviluppo e l'andamento della fibrosi epatica nei pazienti con CBP, che rappresenta uno dei principali fattori prognostici della stessa, mediante FibroScan, una metodica di semplice esecuzione, rapida, ripetibile e non invasiva.

CAPITOLO 2

COLANGITE BILIARE PRIMITIVA

2.1 Definizione

La colangite biliare primitiva (CBP) è una patologia colestatica infiammatoria, cronica e progressiva, su base autoimmune.²

Fu descritta per la prima volta nel 1851 da Addison e Gull e nel 1876 da Hanot e successivamente venne proposto il nome di "cirrosi biliare primitiva", in quanto la maggior parte dei pazienti si presentavano alla diagnosi in uno stadio avanzato di malattia.³

Per molto tempo è stata mantenuta questa nomenclatura, che, però, risulta essere ormai anacronistica, poiché, nella grande maggioranza dei casi, non rispecchia l'effettiva storia naturale della patologia.³ Al giorno d'oggi, infatti, due terzi dei soggetti che ricevono tale diagnosi e che vengono adeguatamente gestiti e trattati hanno un'aspettativa di vita non differente dalla popolazione generale e solo una minoranza di essi sviluppa cirrosi.³

Durante una conferenza dell'EASL (European Association for the Study of Liver) sulla CBP fu richiesta la rimozione dell'appellativo "cirrosi", in modo da definire più accuratamente la malattia e limitare l'impatto psicologico di tale diagnosi sui pazienti.

Dopo una global consensus, nel 2015, il termine "cirrosi" è stato sostituito definitivamente con "colangite".⁴

2.2 Epidemiologia

La CBP può essere considerata una patologia rara. In Europa l'incidenza varia tra 0.3-5.8 casi su 100000 abitanti/anno e la prevalenza tra 1.9-40.2 per 100000 abitanti.²

Il rapporto maschi-femmine è di circa 1:10⁵, potendo quindi considerare questa patologia a predominanza femminile, così come accade per la maggior parte delle patologie autoimmunitarie.⁶

Dagli ultimi studi, infatti, si evince che, globalmente, 1 donna su 1000 di età superiore ai 40 anni vive con una diagnosi di colangite biliare primitiva.^{2,4} Nonostante ciò, però, alcuni dati più recenti suggeriscono un aumento della prevalenza tra i maschi, con una diagnosi che di solito avviene in uno stadio più avanzato di malattia.^{2,5} L'età media alla diagnosi è 50 anni.⁷

Ci possono essere importanti differenze nell'espressione clinica della CBP tra uomini e donne e tra pazienti più giovani e più anziani, tuttavia l'approccio alla gestione della malattia è risultato lo stesso in tutti i gruppi demografici.⁵

La distribuzione geografica della patologia è variabile, con una maggiore prevalenza negli USA (400 casi su un milione di abitanti) e nel Nord Europa (200-250 su un milione), rispetto ad Africa, Asia e Australia (20 casi su un milione). Questo in parte è dovuto ad una maggior conoscenza della patologia e ad una maggiore disponibilità di mezzi diagnostici nei paesi più sviluppati rispetto a quelli più poveri, ma, allo stesso tempo, le profonde diversità rilevate potrebbero sottendere il coinvolgimento di fattori genetici ed ambientali nell'eziopatogenesi della colangite biliare primitiva.⁷

2.3 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della colangite biliare primitiva non è ancora del tutto nota: l'ipotesi più accreditata, come per la maggior parte delle patologie autoimmunitarie, è quella multifattoriale, secondo cui l'interazione tra fattori ambientali, immunogenetici ed epigenetici determinerebbe un danno cronico ed immunomediato a carico dell'epitelio biliare, con conseguente sviluppo di colestasi, duttopenia e fibrosi progressiva.²

L'ipotesi della necessità di una predisposizione genetica per lo sviluppo della CBP è supportata dal riscontro di una concordanza tra gemelli monozigoti di circa il 60%, nonché di casi di aggregazione familiare.⁸ Inoltre, la coesistenza in questi pazienti di altre patologie autoimmunitarie e l'aumentata prevalenza di queste tra i loro familiari vanno ulteriormente a supporto di tale ipotesi.⁸

Nonostante i fattori genetici giochino un ruolo importante nello sviluppo di questa patologia, è sempre più noto che i fattori ambientali siano di uguale rilevanza; la presenza di cluster di malattia, le differenze geografiche di prevalenza, la stagionalità dei tassi di diagnosi e le differenze tra gemelli dizigoti suggeriscono che la componente ambientale nella patogenesi della CBP sia forte. E' stato ipotizzato il coinvolgimento di fattori come prodotti chimici tossici, xenobiotici ed agenti infettivi, ma soltanto il fumo di sigaretta e una storia di infezioni ricorrenti del tratto urinario hanno mostrato una correlazione più consistente.⁹

In soggetti predisposti, l'esposizione ad uno di questi fattori "trigger" determinerebbe, secondo un meccanismo di mimetismo molecolare, la perdita della tolleranza immunologica nei confronti di antigeni self e il conseguente sviluppo di autoimmunità.⁹

La CBP, infatti, è una patologia autoimmunitaria del fegato, caratterizzata da una distruzione selettiva dei colangiociti intraepatici e dalla presenza di autoanticorpi antimitocondrio (AMA) malattia-specifici e cellule T CD4+ e CD8+ auto-reattive.¹⁰ Le evidenze suggeriscono che la CBP derivi da una complessa risposta immuno-mediata contro un autoantigene mitocondriale, la componente E2 del complesso piruvato deidrogenasi (PDC-E2). Nonostante la presenza dei mitocondri in tutte le cellule dell'organismo, gli AMA sembrerebbero bersagliare in maniera

selettiva solo i colangiociti dei dotti biliari di piccolo e medio calibro, senza interessare quelli di calibro maggiore, sia intra- che extra-epatici. Il motivo di tale selettività d'azione non è ancora del tutto chiarito, ma potrebbe dipendere da un'eterogeneità morfologica e funzionale dei colangiociti stessi.¹⁰

A tal proposito, alcuni studi hanno dimostrato il coinvolgimento dello scambiatore di membrana Cl⁻/HCO₃⁻ (AE2), il quale risulta espresso in modo non uniforme a livello dei colangiociti. Questo ha un ruolo chiave nella secrezione di bicarbonato nella bile ed, insieme ad un intatto glicocalice, è fondamentale nel mantenere un "ombrello" che protegge l'epitelio biliare dall'invasione di monomeri di acidi biliari.²

Nei pazienti con CBP una riduzione dell'espressione di AE2 potrebbe sensibilizzare i colangiociti agli insulti apoptotici. Anche gli acidi biliari contribuiscono a ridurre l'espressione dell'AE2, inducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno e la senescenza delle cellule epiteliali biliari e portando, così, ad un processo infiammatorio a carico dei dotti biliari.^{2,11,12}

Più nello specifico l'attivazione di cellule del sistema immunitario mediante le vie di signalling di JAK/STAT e NFκB determina l'induzione di una cascata di citochine infiammatorie, quali INF γ, TNFα e IL-4, che causano, rispettivamente, l'attivazione delle cellule T citotossiche, l'induzione di apoptosi e senescenza delle cellule epiteliali biliari e l'attivazione di cellule B con produzione di anticorpi. Sia le cellule senescenti che apoptotiche secernono mediatori che attivano, a loro volta, le cellule stellate epatiche, le quali mantengono il processo infiammatorio e promuovono la fibrosi e la stasi biliare. Anche le cellule endoteliali dei sinusoidi epatici, i macrofagi ed altri tipi cellulari sembrerebbero contribuire alla fibrogenesi.²

L'apoptosi dei colangiociti riveste un ruolo chiave nella comprensione della patogenesi della CBP: PDC-E2 ha caratteristiche di immunogenicità e viene riconosciuto dal sistema immunitario in una fase successiva alla morte cellulare, quando la proteina mitocondriale viene liberata e subisce una modifica covalente nel suo gruppo sulfidrilico.²In seguito all'apoptosi dei colangiociti, infatti, il

PDC-E2 rimane intatto al loro interno e trasloca nei corpi apoptotici ed è ancora riconoscibile a questo livello dagli AMA.¹⁰

Ulteriori passi avanti nella comprensione dell'eziopatogenesi della colangite biliare primitiva sono stati fatti grazie alle conoscenze sviluppate sul funzionamento dell'asse intestino-fegato, che include la via di signalling del recettore Farnesoide X/ fattore di crescita dei fibroblasti 19 (FXR/FGF-19). FXR è un recettore nucleare abbondantemente espresso nei tessuti coinvolti nel circolo enteroepatico degli acidi biliari, che regola la trascrizione di geni implicati nei processi di sintesi, secrezione, trasporto, assorbimento ed eliminazione degli acidi biliari; in aggiunta, il pathway attivato da FXR ha un ruolo nei processi di infiammazione e fibrosi epatica.^{2,13} A livello intestinale uno dei suoi target è il gene FGF-19 che codifica per un' enterochina rilasciata nel circolo portale, la quale determinerebbe una riduzione della produzione degli acidi biliari.² FXR regola inoltre i livelli di trigliceridi epatici e l'attività delle proteine di trasporto coinvolte nell'omeostasi dei fluidi nell'intestino. Infatti bassi livelli di FXR sono correlati a colestasi, che porta in maniera inevitabile a danno epatico, infiammazione e fibrosi.¹⁴

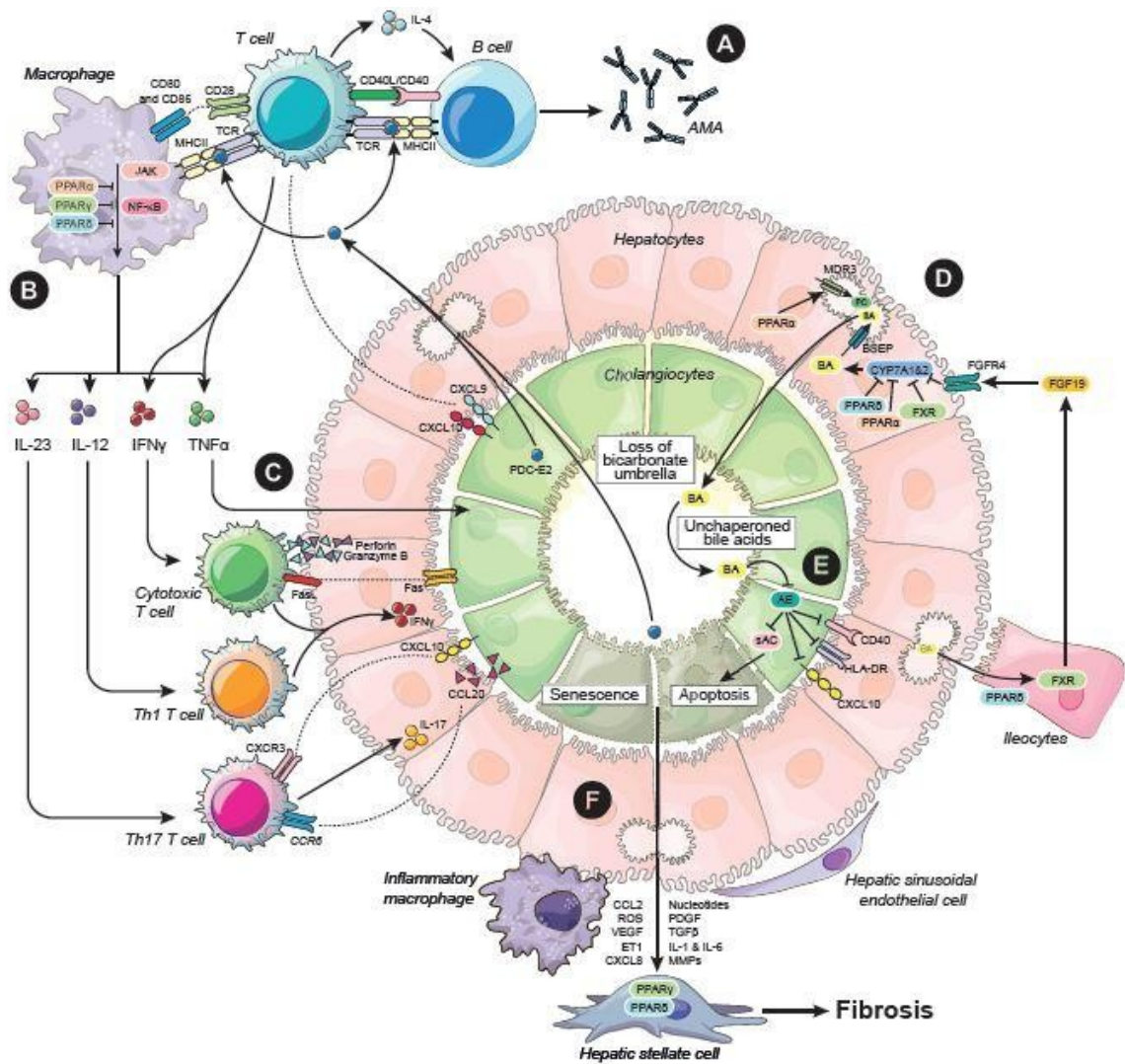


Figura 1. Patogenesi del danno immuno-mediato a carico dei colangiociti nella CBP²

2.4 Anatomia patologica

Dal punto di vista istopatologico, la CBP può essere considerata una colangite linfocitica, granulomatosa, non suppurativa, che porta a colestasi, duttopenia e progressiva fibrosi. Si tratta di un'inflammatione cronica, determinata dalla presenza di un infiltrato infiammatorio che circonda e distrugge i dotti biliari interlobulari e settali. Questo è costituito principalmente da linfociti T e pochi linfociti B, macrofagi ed eosinofili; possono essere osservati anche granulomi epitelioidi.²

Nel tempo sono stati proposti vari sistemi di stadiazione per valutare la severità della malattia e quelli più diffusi ed utilizzati sono il sistema di Scheuer (1967) e di Ludwig (1978).² Nel primo caso la CBP viene distinta in quattro stadi, sulla base delle principali caratteristiche istologiche: lo stadio 1 è definito dalla presenza di "floride lesioni duttali" o da colangite cronica non suppurativa distruttiva; nello stadio 2 si ha proliferazione dei duttuli biliari; nello stadio 3 predominano processi fibrotici o cicatriziali; lo stadio 4 corrisponde alla cirrosi. Nel secondo caso vengono utilizzate le caratteristiche istologiche usate per la stadiazione delle epatiti croniche, distinguendo quadri di epatite portale, epatite periportale da interfaccia, necrosi o fibrosi a ponte e cirrosi.¹⁵

Tuttavia questi sistemi di stadiazione hanno mostrato dei limiti. Innanzitutto le diverse caratteristiche istologiche possono presentarsi in maniera eterogenea e variabile nel corso della malattia a carico del medesimo organo, potendo trovare contemporaneamente nello stesso campione biotico lesioni corrispondenti a stadi diversi di malattia, che rischiano di esporre ad errori diagnostici e di stadiazione. Inoltre non tengono adeguatamente conto di alcuni aspetti peculiari della CBP, che contraddistinguono la progressione di malattia, come la perdita dei dotti biliari ed il danno epatocellulare e le loro rispettive conseguenze¹⁵

A tal proposito nel 2010 è stato proposto, da Nakanuma et. al, un più recente sistema di stadiazione della colangite biliare primitiva, che incorpora tre caratteristiche rilevanti nella progressione di malattia: fibrosi, perdita dei dotti biliari e deposizione di granuli orceina-positivi (si tratta di depositi lisosomiali di proteine leganti il rame, che riflettono il grado di colestasi cronica, divenendo più evidenti con il progredire della patologia¹⁵). Questo nuovo sistema analizza sia la

progressione istologica della patologia (staging) verso la perdita dei dotti biliari, la colestasi cronica e la cirrosi che l'attività necro-infiammatoria immuno-mediata a carico dei dotti biliari di piccolo calibro (colangite cronica) e degli epatociti (epatite di interfaccia e lobulare)¹⁵.

Questo approccio identifica 4 stadi, mediante l'attribuzione di un punteggio da 0 a 3 alle tre componenti istologiche precedentemente citate (fibrosi, perdita dei dotti biliari, deposizione di granuli orceina-positivi), come mostrato nella tabella 1.

Table 1 Scoring of primary biliary cirrhosis

	Scoring of fibrosis
Score 0	No portal fibrosis, or fibrosis limited to portal tracts
Score 1	Portal fibrosis with periportal fibrosis or incomplete septal fibrosis
Score 2	Bridging fibrosis with variable lobular disarray
Score 3	Liver cirrhosis with regenerative nodules and extensive fibrosis
	Scoring of bile duct loss
Score 0	No bile duct loss
Score 1	Bile duct loss in <1/3 of portal tracts
Score 2	Bile duct loss in 1/3–2/3 of portal tracts
Score 3	Bile duct loss in >2/3 of portal tracts
	Scoring of deposition of orcein-positive granules
Score 0	No deposition of granules
Score 1	Deposition of granules in several periportal hepatocytes in <1/3 of portal tracts
Score 2	Deposition of granules in variable periportal hepatocytes in 1/3–2/3 of portal tracts
Score 3	Deposition of granules in many hepatocytes in >2/3 of portal tracts

Tabella 1. Score della CBP secondo Nakanuma et al.¹⁵

Dopo aver assegnato un punteggio a ciascuno di questi elementi istopatologici, viene fatta la somma degli stessi. Il punteggio totale ottenuto corrisponde allo stadio di malattia, il quale è indicativo del grado di progressione della CBP, come mostrato nella tabella 2. Lo stadio 1 di malattia indica minima o nulla progressione; lo stadio 2 lieve progressione, lo stadio 3 moderata progressione e lo stadio 4 progressione avanzata.^{2,15}

Table 2 Staging of primary biliary cirrhosis

Stage	Sum of score: fibrosis, bile duct loss and deposition of orcein-positive granules
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1–3
Stage 3 (moderate progression)	4–6
Stage 4 (advanced progression)	7–9
Stage	Sum of score: bile duct loss and fibrosis
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1–2
Stage 3 (moderate progression)	3–4
Stage 4 (advanced progression)	5–6

Tabella 2. Stadiazione della CBP secondo Nakanuma et al.¹⁵

Tale sistema di stadiazione ha come principale vantaggio la possibilità di predire più accuratamente dei precedenti metodi l'outcome e la prognosi dei pazienti, in particolare lo sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze, ancor prima di iniziare un trattamento specifico. Fattori predittivi di progressione sono l'entità dell'epatite linfocitica da interfaccia e la rapida e progressiva perdita dei dotti biliari ("variante duttopenica pre-cirrotica").²

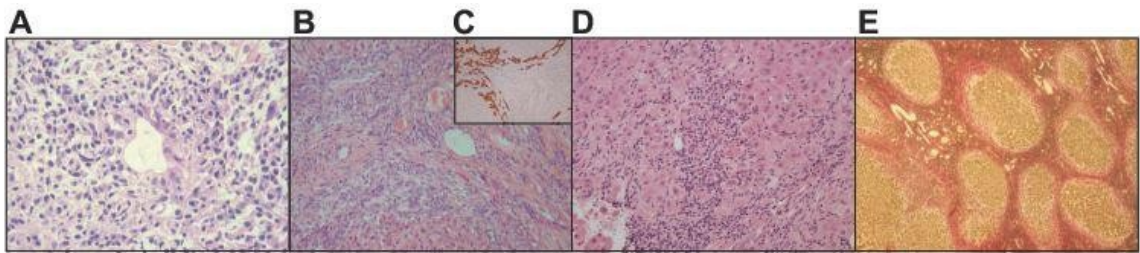


Figura 2. Caratteristiche istopatologiche della CBP. (A) Colangite linfocitica: floride lesioni duttali con denso infiltrato infiammatorio periduttale e distruzione dell'epitelio biliare; (B e C) perdita dei dotti biliari e reazione duttulare marginale con lieve fibrosi; (D) epatite da interfaccia; (E) cirrosi: setti fibrosi che circondano noduli epatocitari.²

2.5 Clinica

La colangite biliare primitiva è una patologia cronica, solitamente caratterizzata da una lenta progressione. Il decorso clinico, tuttavia, può essere variabile.⁵

La CBP può rimanere silente per mesi o decenni ed essere identificata solo attraverso delle alterazioni degli esami ematochimici: oltre il 50% dei pazienti risulta, infatti, asintomatica al momento della diagnosi.^{2, 18}

I sintomi tipicamente associati alla colangite biliare primitiva, quando presenti, possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti e per questo motivo devono essere adeguatamente indagati e trattati. Quelli più comuni sono: prurito, astenia, dolore o fastidio a livello addominale o dell'ipocondrio destro, segni e sintomi correlati alla cosiddetta "sindrome secca".^{2,16} A questi se ne aggiungono altri che si riscontrano con frequenza variabile, come dolori ossei ed articolari, sensazione di debolezza agli arti inferiori, insonnia, depressione, disturbi cognitivi e sintomi autonomici.^{2, 16}

E' importante sottolineare che l'entità della sintomatologia nella CBP tipicamente non è correlata alla severità di malattia ed alla risposta ai trattamenti di prima o seconda linea.²

2.5.1 Astenia

L'astenia o *fatigue* è un sintomo riportato dai pazienti in oltre il 50% dei casi e, quando severa, è una significativa causa di alterazione della qualità di vita dei pazienti.² Si possono distinguere una componente centrale e una periferica: la prima è frequentemente associata a deterioramento cognitivo (scarsa memoria e concentrazione) e può essere confusa con l'encefalopatia epatica.^{2,17}

Non è stata dimostrata alcuna correlazione con la progressione della malattia, ma c'è un'associazione con disturbi autonomici (soprattutto ipotensione ortostatica), disturbi del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna e depressione.¹⁸ Uno studio fatto in Inghilterra da G. Mells et al. su una coorte di pazienti reclutati da tutti gli ospedali del Regno Unito ha rilevato che l'astenia è il sintomo più frequente. Tuttavia si è visto che questa, da sola, non ha un impatto significativo sulla

qualità della vita, a meno che non si associ o determini l'insorgenza di altri sintomi, come disturbi depressivi, del sonno, del funzionamento sociale e autonomici. Questi, infatti, sembrerebbero giocare sempre più un ruolo di primo piano nella percezione di un alterato stato di salute da parte dei pazienti.¹⁶

E' importante quantificare il suo impatto, attraverso strumenti come il questionario PBC-40, individuare i fattori che contribuiscono ad essa ed aiutare i pazienti a fronteggiarla: i trattamenti standard della CBP e persino il trapianto di fegato potrebbero risultare inefficaci nel miglioramento di tale sintomo disabilitante.^{2,18,86}

2.5.2 Prurito

Il prurito è uno tra i sintomi colestatici più caratteristici e lo ritroviamo dal 20 al 70% dei pazienti con CBP.¹⁹ Non essendo riscontrabile in tutti i pazienti, quindi, non può essere considerato un elemento essenziale per la diagnosi.²

Può, però, presentarsi in qualsiasi stadio di malattia ed è stato riportato che può migliorare in caso di progressione e peggioramento della patologia. Si ritiene, infatti, che negli stadi più precoci di malattia, caratterizzati da un'intensa attività infiammatoria e distruttiva a carico dei dotti biliari, si verifichi il rilascio di agenti pruritogeni, che potrebbe venir meno con il progredire della malattia e l' insufficienza epatica, indicando come sia necessario il mantenimento della funzionalità epatica per la produzione degli stessi.^{76,80} Non risulta correlato all'entità delle alterazioni di laboratorio, né alla durata della malattia o alla sua severità dal punto di vista istologico.¹

Può essere localizzato (per esempio ai palmi delle mani o alle piante dei piedi¹) o diffuso; tende a peggiorare di notte, spesso è esacerbato dal contatto con la lana o altri tessuti, dal calore o in condizioni come la gravidanza¹⁹ e, in alcuni casi, può determinare lesioni cutanee secondarie da grattamento.⁷

Risulta essere particolarmente intenso e frequente nei pazienti affetti dalla variante duttopenica della colangite biliare primitiva.²

2.5.3 Colestasi cronica

Le manifestazioni cliniche della colestasi derivano dall' accumulo nel fegato, nel sangue e in altri tessuti di sostanze normalmente riversate nella bile (acidi biliari, bilirubina, enzimi, lipidi, etc.). La colestasi viene definita cronica quando persiste per più di sei mesi.²

Una delle sue principali conseguenze è il malassorbimento dei lipidi e quindi delle vitamine liposolubili (A, D, E, K). Nei pazienti con CBP i livelli sierici di colesterolo totale, fosfolipidi e trigliceridi sono generalmente incrementati. Negli stadi precoci circa il 75% dei pazienti presenta colesterolo totale superiore a 200 mg/dl, con moderato aumento del colesterolo LDL ed uno più marcato del colesterolo HDL. Nelle fasi più avanzate di malattia, invece, si hanno elevati livelli di colesterolo LDL.¹ L'iperlipidemia porta alla formazione di xantelasmi (depositi di colesterolo nelle pieghe cutanee periorbitali) o xantomi (depositi nelle guaine tendinee, nelle prominenze ossee e nei nervi periferici). Ciononostante, è stato dimostrato che, in assenza di altri fattori di rischio (in particolare ipertensione arteriosa¹), l'iperlipidemia nei pazienti con CBP non determinerebbe lo sviluppo di aterosclerosi e non sarebbe associata ad un aumento del rischio cardiovascolare. Questo sembrerebbe essere dovuto al peculiare pattern di lipoproteine riscontrabile nei pazienti con CBP, caratterizzato da un aumento del colesterolo HDL e dalla presenza della lipoproteina-X (costituita da un alto contenuto di fosfolipidi e colesterolo non esterificato), entrambi ad azione anti-aterogenica.²⁰

Nelle sindromi colestatiche di lunga durata, come la CBP, il ridotto afflusso di bile all'intestino può portare a malassorbimento di grassi che può manifestarsi con steatorrea (emissione di feci malformate, maleodoranti ed untuose) ed eventuale calo ponderale. Per lo stesso motivo si può verificare un malassorbimento delle vitamine liposolubili, anche se deficit clinicamente rilevanti non sono comuni nei pazienti con CBP. Questi si manifestano soprattutto in casi avanzati di malattia: un deficit di vitamina K può determinare alterazione della coagulazione (allungamento del tempo di protrombina, PT); un deficit di vitamina A è associato ad una riduzione dell'acuità visiva notturna; il deficit di vitamina E può causare alterazioni neurologiche, soprattutto nei bambini. Più

frequente può risultare il deficit di vitamina D, che, a seconda della sua entità e in associazione ad altri fattori, può contribuire all'insorgenza di quadri di osteopenia, osteoporosi fino a osteomalacia nelle forme più severe.¹⁹

2.5.4 Storia naturale di malattia e stadio avanzato

Come precedentemente spiegato, la colangite biliare primitiva è una patologia cronica con un decorso lento e progressivo nella maggior parte dei pazienti. La presentazione può essere variabile ed è stato visto che la sopravvivenza è inferiore a quella della popolazione generale.⁵ In uno studio fatto da Prince et al. in Gran Bretagna si è stimato che la sopravvivenza media nei pazienti con CBP non trattati è di circa 9-10 anni dal momento della presentazione e nel 25% dei casi circa si ha insorgenza di insufficienza epatica durante questo periodo.^{2,21} In assenza di un trattamento efficace, inoltre, il tempo medio necessario allo sviluppo di fibrosi epatica estesa è di circa 2 anni e, approssimativamente, solo un terzo dei pazienti rimangono in uno stadio precoce durante i primi 4 anni di follow-up.² In aggiunta, il 50% dei pazienti che inizialmente presentano solo quadri di epatite da interfaccia senza fibrosi, svilupperebbero cirrosi, con un'incidenza generale di questa stimata intorno al 40% nell'arco di 10 anni.¹

Possiamo affermare, perciò, che i pazienti non sottoposti a trattamento hanno un maggior rischio di progressione di malattia, rispetto a quelli trattati.

In caso di malattia in stadio avanzato, i pazienti con CBP possono presentare ittero, che rappresenta un fattore prognostico sfavorevole.²

Quando la patologia evolve verso la cirrosi, si possono manifestare sintomi, segni e complicanze ad essa correlati: ipertensione portale, ascite, varici esofagee, encefalopatia epatica. Come in tutte le patologie epatiche croniche, lo sviluppo di tali manifestazioni è associato ad un peggioramento della prognosi.¹ E' importante sorvegliare attentamente i pazienti per lo sviluppo dell'ipertensione portale: è stato dimostrato, infatti, che questa può insorgere anche in stadi precoci di malattia, precedenti alla compromissione organica e funzionale del parenchima epatico ed all'insorgenza di cirrosi.^{1,2}

2.6 Patologie associate

La colangite biliare primitiva è principalmente associata ad altre patologie autoimmunitarie, considerando la comune suscettibilità immunogenetica di queste condizioni.⁵

L'associazione più frequente è con la sindrome di Sjögren, che più spesso si presenta con un quadro di *sindrome secca*. Questa è principalmente caratterizzata da xerofthalmia, che il paziente riferisce come sensazione di corpo estraneo nell'occhio, bruciore, fotofobia, e xerostomia. In questo caso il paziente può lamentare una sensazione di secchezza orale, con continua necessità di bere, bruciore, disgeusia, fino a quadri di disfagia nelle forme più severe.^{2,5} Ciò può predisporre all'insorgenza di infezioni al cavo orale, in particolare micosi da *Candida Albicans*.

I pazienti possono, inoltre, presentare patologie tiroidee su base autoimmune, come, in particolare, la tiroidite di Hashimoto: risulta fondamentale monitorare la funzionalità tiroidea attraverso esami ematochimici (dosaggio del TSH).²

In circa il 25% dei pazienti con CBP si può riscontrare il *fenomeno di Raynaud*, caratterizzato da contrazioni spasmodiche delle arteriole alle estremità (di solito a carico delle dita di mani e piedi, ma è possibile il coinvolgimento anche di orecchie e naso). I sintomi associati vanno indagati all'anamnesi: variazione di colore delle estremità spesso correlato a dolore/ bruciore/ formicolio.²

Approssimativamente nell'8% dei casi possiamo trovare quadri di sclerosi sistemica, soprattutto sottoforma di sindrome CREST (completa o incompleta), che comprende calcinosi, fenomeno di Raynaud, alterazioni della motilità esofagea, sclerodattilia, teleangectasia. Si tratta di una forma di sclerosi sistemica cutanea limitata.²

Meno frequentemente, fino a circa il 6% dei soggetti, si può rilevare un'associazione con la malattia celiaca, superiore rispetto ad altre patologie infiammatorie intestinali.^{18,2} Questa può contribuire all'insorgenza di anemia, che in tali pazienti potrebbe dipendere anche da un'eziologia autoimmune (per esempio anemia perniziosa, anemia emolitica autoimmune). Sono aspetti che andrebbero indagati, soprattutto se all'anamnesi il paziente riferisce astenia, in quanto possibili concause della stessa.⁵

In ultimo, è stato associato alla colangite biliare primitiva anche il riscontro di infezioni ricorrenti del tratto urinario: non è chiaro se si tratti di una causa o di una conseguenza della malattia, ma meritano di essere adeguatamente gestite in quanto possibile motivo di riduzione della qualità di vita dei pazienti, nonché di insorgenza di complicanze.⁵

2.7 Diagnosi

L'approccio diagnostico alla CBP è cambiato nel tempo: la maggiore conoscenza della patologia e delle sue caratteristiche cliniche e di laboratorio ha consentito una diagnosi sempre più precoce, eseguita mediante riscontri, spesso incidentali, di alterazioni di laboratorio.⁵

La colangite biliare primitiva, infatti, deve essere sospettata in pazienti con persistenti anomalie dei marker di colestasi o con sintomi come prurito o astenia, soprattutto se rilevati in un soggetto che rappresenta un fenotipo a rischio di malattia (sesso femminile, quarta/quinta decade di vita).²

Secondo le linee guida EASL (European Association for the Study of the Liver) e AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) i criteri diagnostici sono i seguenti:

1. elevati e persistenti livelli di ALP in un paziente con colestasi, in assenza di altre patologie sistemiche, associati alla positività degli AMA ad un titolo $>1:40^2$
2. in caso di negatività agli AMA, può essere posta diagnosi di CBP in pazienti con colestasi e positività di ANA specifici (sp100, gp210) ²
3. evidenza istologica di una colangite non suppurativa con distruzione dei dotti biliari interlobulari ²²

2.7.1 Anamnesi ed esame obiettivo

Nei pazienti con sospetta colangite biliare primitiva è bene indagare all'anamnesi la presenza di eventuali fattori di rischio ad essa associati, nonché ricercare sintomi tipici delle patologie colestatiche croniche. Bisogna valutare la presenza di altre patologie autoimmunitarie ed un'eventuale familiarità per queste o direttamente per la CBP. Inoltre bisogna escludere eventuali altre cause di alterazione della funzionalità epatica e di innalzamento dei marker di colestasi, ponendo attenzione all'assunzione di farmaci (per esempio antibiotici, azatioprina, steroidi anabolizzanti)²³, composti o preparazioni di varia natura, sostanze d'abuso, alcool e fumo, i quali possono determinare un danno epatico farmaco-indotto (DILI, Drug Induced Liver Injury).^{2, 24}

L'esame obiettivo negli stadi precoci è solitamente normale. Si dovrebbe indagare la presenza di epatomegalia, così come quella di segni extraepatici (xantomi e xantelasmi; eritema palmare e plantare; alterazioni ungueali; lesioni da grattamento).^{2,22} Negli stadi più avanzati si può riscontrare ittero a carico di sclere, cute o mucose e iperpigmentazioni da depositi di melanina. In caso di associazione con sclerodermia, è possibile il riscontro di sclerodattilia o teleangectasia. Spider naevi, ascite, edemi o splenomegalia possono presentarsi successivamente all'insorgenza di ipertensione portale.²²

2.7.2 Diagnostica di laboratorio

Gli esami ematochimici costituiscono il fulcro dell'iter diagnostico nella colangite biliare primitiva, considerando l'accuratezza diagnostica che deriva dalla combinazione degli indici sierici di colestasi e dei marker sierologici CBP-specifici (sensibilità e specificità entrambe superiori al 95%).⁵

L'isolato innalzamento dei livelli di fosfatasi alcalina (ALP) rappresenta uno dei principali e più precoci reperti di laboratorio che possiamo trovare in caso di patologie colestatiche come la CBP. La fosfatasi alcalina, tuttavia, può avere varie origini e questo espone ad un problema di diagnosi differenziale. Un suo aumento può essere di origine epatica, intestinale, ossea o anche placentare e può dipendere da condizioni come la rapida crescita ossea nei bambini, patologie extraepatiche, deficit di vitamina D o gravidanza. Per tale motivo, nella pratica clinica, si valuta anche il livello delle gamma-glutamyltranspeptidasi (GGT) e/o della bilirubina diretta, a supporto di un'eventuale origine epatica della stessa.²

I pazienti con CBP possono inoltre mostrare un aumento dell'attività delle transaminasi sieriche AST e ALT, che potrebbe riflettere il grado di infiammazione del parenchima epatico, soprattutto quando associate ad elevati livelli di IgG.^{2,22} Un rapporto AST/ALT maggiore di 1 costituisce un indice di progressiva fibrosi epatica.²

Un'altra importante caratteristica della CBP è l'aumentata concentrazione di immunoglobuline, specialmente le IgM, pur non rappresentando un criterio richiesto per la diagnosi.^{1,2}

In caso di progressione di malattia si può riscontrare iperbilirubinemia ed elevati livelli sono indicativi di patologia avanzata. In caso di alterazioni della funzionalità epatica, compariranno riduzione della concentrazione di albumina, riduzione della conta piastrinica e aumento dell'INR, indicativi dello sviluppo di cirrosi.²

L' "hallmark" per la diagnosi di colangite biliare primitiva resta la positività agli autoanticorpi antimitocondrio AMA che hanno come bersaglio la subunità E2 del complesso piruvato deidrogenasi (PDC-E2), con un titolo superiore a 1/40. La positività agli AMA è riscontrata in più del 90% dei pazienti con CBP⁹, ma da sola non è sufficiente per fare diagnosi e deve essere combinata agli altri reperti di laboratorio visti. La frequenza nella popolazione generale della positività agli AMA, infatti, arriva fino a 1/1000, per cui non è specifica di malattia, tuttavia è stato dimostrato che un paziente su sei con positività agli AMA e normali livelli di ALP svilupperà CBP nell'arco di 5 anni.^{34,2} In caso di sospetta patologia colestatica e negatività a questi autoanticorpi, le linee guida raccomandano la ricerca di autoanticorpi antinucleo (ANA) specifici per la CBP, tramite immunofluorescenza o test ELISA, che ritroviamo in circa il 30% dei pazienti. Nel dettaglio, gli anti-sp100 (pattern nucleare all'IF) e gli anti-gp210 (pattern perinucleare all'IF) hanno una specificità superiore al 95% per tale patologia e sono utili nella diagnosi di soggetti AMA negativi.² Alcune evidenze suggeriscono che la positività a questi anticorpi possa essere associata ad una patologia più rapidamente progressiva e con una ridotta risposta alla terapia con UDCA.⁵ In alcuni casi si è rilevata positività agli anticorpi anti-centromero, associati all'ipertensione portale.^{2,5}

Test	Finding	Suspicion	Diagnosis	Prognosis	Notes
ALP	↑	✓	✓	✓	Values associated with disease progression
AST/ALT	↑	✓		✓	Prominent elevation may be suggestive of PBC with features of AIH
GGT	↑	✓			Reflects cholestatic liver injury
IgM	↑	✓			Elevated values associated with disease
AMA (>1/40)	+		✓		Diagnostic hallmark in over the 90% of patients in correct clinical context
Specific ANA	+		✓		Specific immunofluorescence patterns: Perinuclear rims, nuclear dot, centromere; present in 30%
anti-gp210	+		✓	✓	Specific immunoassays available
anti-sp100	+		✓		Specific immunoassays available
anti-centromere	+			✓	Associated with portal hypertensive phenotype
Bilirubin	↑			✓	Elevation at late stages; frequently indicative of cirrhosis except in patients with ductopenic non-cirrhotic variant
Platelets	↓			✓	Indicative of cirrhosis
INR	↑			✓	Indicative of cirrhosis
Albumin	↓			✓	Indicative of cirrhosis

ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; IgM, immunoglobulin M; AMA, antimitocondrial antibodies; ANA, antinuclear antibodies; INR, international normalised ratio.

Tabella 3. Significato dei reperti di laboratorio nella CBP.²

2.7.3 Diagnostica strumentale

L'ecografia addominale rappresenta l'esame strumentale di primo livello nei pazienti con sospetta CBP. Nonostante questa non determini alterazioni della morfologia epatica, specialmente negli stadi precoci di malattia, il ricorso all'ecografia serve principalmente per escludere altre cause di ostruzione meccanica dei dotti biliari, la presenza di possibili masse neoplastiche e per lo studio della colecisti.² I calcoli biliari sono, infatti, un reperto frequente nei pazienti con CBP e di solito risultano clinicamente silenti.⁵ Negli stadi più avanzati, invece, l'ecografia è importante per evidenziare i segni di progressione della patologia e lo sviluppo di complicanze, come lesioni epatiche focali, ipertensione portale, splenomegalia, ascite. E' frequente anche il riscontro di linfadenopatie ilari.²

Tra gli esami di secondo e terzo livello, invece, rientrano la colangiografia RM, l'ecoendoscopia e l'ERCP. Questi sono esami utili soprattutto per escludere o confermare diagnosi alternative, permettendo di studiare in maniera accurata tutto l'albero biliare, sia intra che extraepatico.²⁴ L'ERCP (colangiopancreatografia endoscopica retrograda), in particolare, può essere usato per il trattamento di eventuali ostruzioni dell'albero biliare o per la rimozione di calcoli.

Un altro esame che viene frequentemente eseguito nei pazienti con CBP è l'elastografia epatica, più comunemente conosciuta con il nome di *FibroScan*. Si tratta di una tecnica di imaging raccomandata dalle linee guida EASL come metodica non invasiva di valutazione dello stadio di malattia, da effettuare sia al momento della diagnosi che durante il follow-up per seguire la progressione della patologia.² Come verrà spiegato più avanti, è stato dimostrato che questa sia una delle migliori alternative per lo studio non invasivo della fibrosi epatica nei pazienti con CBP, la cui progressione rappresenta un fattore prognostico negativo.²⁵

2.7.4 Biopsia epatica

Le linee guida EASL non raccomandano l'esecuzione di una biopsia epatica per la diagnosi di CBP, tranne in caso di assenza di anticorpi CBP-specifici, coesistenza di epatite autoimmune o in caso di

sospetto di NASH o altre comorbidità sistemiche². Per essere adeguata dovrebbe comprendere almeno undici spazi portali.

La biopsia, quindi, può essere uno strumento utile nella diagnosi differenziale delle lesioni biliari (come mostrato nella tabella 4), così come nella valutazione prognostica e nella stratificazione del rischio, soprattutto nei casi di sindrome da overlap o di scarsa o assente risposta alla terapia di prima linea.^{26, 5}

Non-suppurative cholangitis
Primary biliary cholangitis
Primary sclerosing cholangitis
Autoimmune hepatitis
Drug-induced liver injury
Sarcoidosis
ABC4 deficiency
Fibrosing obliterative cholangitis
Primary sclerosing cholangitis
Secondary sclerosing cholangitis
IgG4-associated cholangitis
Sarcoidosis
ABC4 deficiency
Other cholangiopathies
Malignant cholangiopathy
Lymphoma
Systemic mastocytosis
Neutrophilic cholangitis
Eosinophilic cholangitis
Langerhans cell histiocytosis

Tabella 4. Diagnosi differenziale delle lesioni biliari istologiche.²

2.7.5 Diagnosi differenziale

Come mostrato nella tabella 5, i principali elementi da considerare nella diagnosi differenziale della CBP sono tutte le cause di colestasi sia intra che extraepatica.

E' opportuno quindi approcciare tali pazienti seguendo un preciso e ben strutturato iter diagnostico, per raggiungere una diagnosi finale corretta (figura 3).

Hepatocellular cholestasis
Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis
Benign Infiltrative diseases (amyloidosis, sarcoidosis)
Drug-induced cholestasis (DILI, cholestatic form)
(Mono-)Genetic diseases (e.g., benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1-3, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1-3, intrahepatic cholestasis of pregnancy, persistent hepatocellular secretory failure, erythropoietic protoporphyria)
Infiltration by malignant diseases
Nodular regenerative hyperplasia
Paraneoplastic (Hodgkin's disease, renal cell carcinoma)
Sepsis
Total parenteral nutrition
Vascular diseases (e.g. Budd-Chiari syndrome, sinusoidal obstruction syndrome, congestive hepatopathy)
Viral hepatitis, cholestatic form
Cholangiocellular/biliary cholestasis
Primary biliary cholangitis
Primary sclerosing cholangitis
IgG4-associated cholangitis
Secondary sclerosing cholangitis, e.g. due to cholangiolithiasis, ischemia (Shock, polytrauma, intensive care therapy), telangiectasia, vasculitis, infectious diseases (AIDS or other immunodeficiency)
Cystic fibrosis
Drug-induced cholangiopathy ("drug-induced liver injury")
'Ductal plate malformations': von Meyenburg complexes (biliary hamartomas), Caroli syndrome, congenital liver fibrosis
Graft-vs-Host disease
Idiopathic ductopenia
Langerhans cell histiocytosis

Tabella 5. Diagnosi differenziale di colestasi intra- ed extrae-patica nell'adulto.²

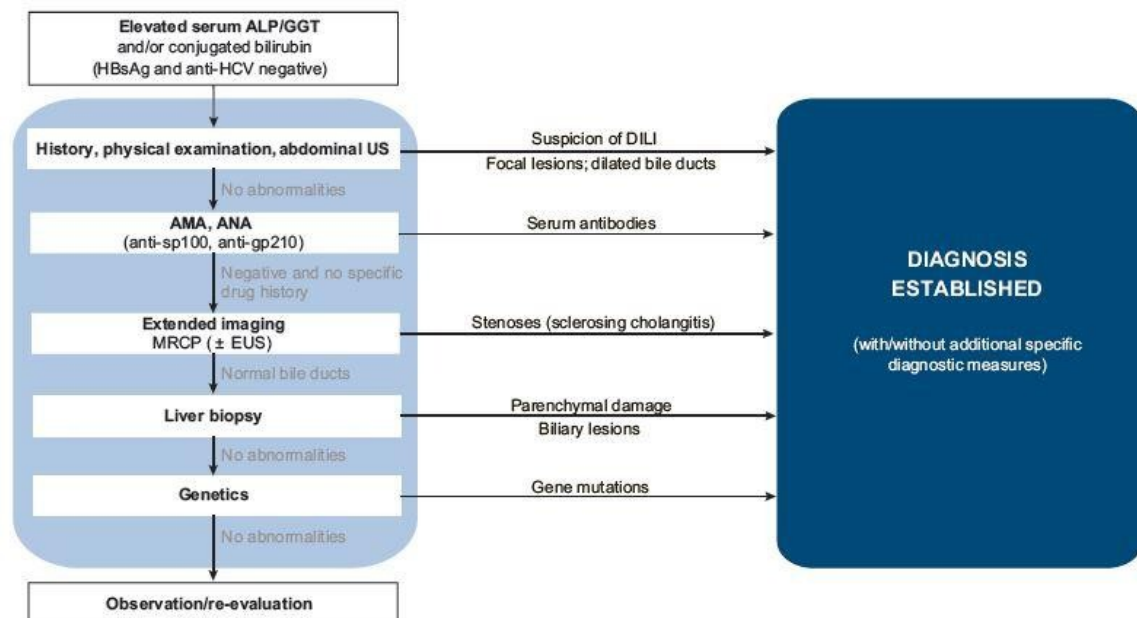


Figura 3. Algoritmo diagnostico della colestasi cronica.²

2.8 Colangite biliare primitiva con caratteri di autoimmunità (CBP-EAI)

La CBP è caratterizzata da vari gradi di infiammazione epatica. Classicamente si presenta con grado minimo di epatite d'interfaccia e lobulare, tuttavia l' 8-10% dei pazienti mostrano caratteristiche proprie dell'epatite autoimmune, definita come CBP con caratteristiche di autoimmunità.^{27, 28}

I caratteri tipici della CBP e dell'EAI di solito sono presenti simultaneamente, ma la presentazione delle due entità può essere dissociata temporalmente, con la diagnosi di CBP che di solito precede di anni la manifestazione dell'EAI.²⁹ Si deve sospettare la presenza di una CBP con carattere di autoimmunità quando i pazienti non rispondono adeguatamente al trattamento con UDCA dopo un periodo di 6-12 mesi.²

Per la diagnosi di CBP con caratteristiche di autoimmunità vengono utilizzati i criteri di Parigi ³⁰, secondo i quali la diagnosi può essere posta in pazienti con CBP e che presentano almeno due tra i seguenti parametri:

1. ALP > 2 x ULN o GGT > 5 x ULN
2. AMA > 1:40
3. floride lesioni dei dotti biliari all'esame istologico

e due tra le seguenti caratteristiche:

1. ALT > 5 x ULN
2. livelli sierici di IgG > 2 x ULN o positività agli autoanticorpi anti-muscolo liscio
3. moderata o severa epatite d'interfaccia all'esame istologico.²

Le linee guida EASL raccomandano di eseguire la biopsia epatica per confermare la presenza di caratteri dell'epatite autoimmune nel contesto della CBP, anche nei pazienti con uno sproporzionato aumento dei livelli delle ALT e/o IgG.^{2,24} In particolare, deve essere riscontrata la presenza di moderata/severa epatite d'interfaccia all'esame istologico per consentire la diagnosi.²⁸

La prognosi dei pazienti con CBP con caratteri di autoimmunità è peggiore rispetto a quella della sola CBP ed i pazienti tendono a presentarsi in stadi più avanzati di fibrosi epatica.³¹ Infatti,

l'epatite d'interfaccia costituisce uno dei fattori predittivi di progressione della patologia.² E' stato dimostrato, inoltre, che pazienti con livelli di ALT > 5 x ULN e IgG > 2 x ULN presentano una prognosi peggiore se non trattati.²⁸

I dati a disposizione suggeriscono che i pazienti che rientrano nei criteri di Parigi possono beneficiare di un trattamento aggiuntivo di immunosoppressione nel breve e medio termine.^{32,33} La componente di CBP dovrebbe essere trattata con UDCA alla dose standard. La presenza di severa epatite d'interfaccia obbliga il ricorso all'immunosoppressione, mentre tale trattamento va valutato nei pazienti con moderata epatite d'interfaccia. Il beneficio di tale approccio rimane ancora poco chiaro nei pazienti con epatite d'interfaccia di basso grado.²⁸ La maggior parte dei pazienti vengono trattati con corticosteroidi (principalmente prednisolone o prednisone), mostrando tassi di risposta simili ai pazienti con epatite autoimmune isolata. Per ridurre gli effetti collaterali del trattamento steroideo si può ricorrere ad un trattamento combinato con corticosteroidi e azatioprina, che ha mostrato alti tassi di risposta.^{30,32} Le linee guida, infine, raccomandano un adeguato *counselling* per i pazienti circa gli effetti collaterali del trattamento immunosoppressivo.²

2.9 Sviluppo e gestione della cirrosi e delle sue complicanze

Come precedentemente spiegato, la colangite biliare primitiva è una patologia cronica e spesso progressiva, che può condurre ad uno stadio avanzato o terminale di patologia epatica ed alle sue relative complicanze, fino alla necessità di trapianto. Uno degli obiettivi fondamentali della terapia consiste infatti nel prevenire e rallentare la progressione della malattia: alcuni studi hanno dimostrato che il tasso di progressione da uno stadio precoce fino allo cirrosi dopo un follow-up di 6 anni è risultato di 1:2 nei pazienti trattati con placebo contro 1:10 nei pazienti che hanno ricevuto UDCA.²

Corpechot et al. hanno condotto uno studio per valutare l'andamento della CBP verso lo sviluppo di cirrosi in un gruppo di 183 pazienti trattati con UDCA: dopo 5 anni di trattamento, l'incidenza di cirrosi è risultata del 4% e del 59% in pazienti rispettivamente in stadio 1 (malattia precoce) e stadio 3 (fibrosi). Il tempo medio per lo sviluppo di cirrosi dagli stadi 1 e 3 è risultato rispettivamente di 25 e 4 anni.³⁵

I fattori predittivi di sviluppo di cirrosi sono: bilirubina > 17 $\mu\text{mol/L}$, albumina < 38 g/L e epatite d'interfaccia di grado moderato/severo (la cui presenza rappresenta un indice di malattia più rapidamente progressiva). Non ci sono evidenze che dimostrino che il titolo degli AMA correli con il decorso della malattia, ma alcuni hanno suggerito che ANA specifici come i gp210 possano essere correlati a patologia progressiva e gli anticentromero all'ipertensione portale.⁵

A tutti i pazienti con CBP va proposto, quindi, un follow-up laboristico e strumentale strutturato ed adeguato, per tutto il corso della loro vita.

2.9.1 Ipertensione portale

Al contrario delle altre malattie del fegato, i pazienti con CBP possono sviluppare l'ipertensione portale anche in una fase precoce e pre-cirrotica di malattia, per la presenza di iperplasia nodulare rigenerativa che determinerebbe oblitterazione delle venule portalì.³⁶ Questi possono quindi presentare emorragie da varici esofagee, gastriche o da gastropatia portale, nonostante una funzione

epatica di sintesi pressoché mantenuta.¹⁹ Circa un terzo dei pazienti sviluppa varici esofagee nell'arco di 5,6 anni.⁵ Per la loro corretta gestione sono raccomandate le linee guida Baveno VI.³⁷ Nei soggetti a basso rischio di emorragia (stiffness < 20 KPa e piastrine > 150000/mm³) si raccomanda una valutazione annuale mediante FibroScan e conta piastrinica. Nei soggetti a rischio più elevato, le opzioni terapeutiche a disposizione sono: beta-bloccanti non selettivi, legatura endoscopica, TIPS (shunt portosistemico intraepatico transgiugulare).³⁷

2.9.2 Epatocarcinoma

L'incidenza di carcinoma epatocellulare (HCC) nei pazienti con una diagnosi di CBP è di circa 0.36 su 100 persone all'anno. Uno dei principali fattori di rischio per HCC in questi soggetti è rappresentato dall'avanzato grado istologico di malattia.³⁸ Da uno studio multicentrico condotto in Nord America ed Europa è emerso, inoltre, che altri due rilevanti fattori di rischio sono il sesso maschile e l' inadeguata risposta all'UDCA.³⁹

Le linee guida EASL raccomandano l'esecuzione di un appropriato programma di screening nei pazienti con cirrosi, sospetta o conclamata, mediante ecografia addominale ogni 6 mesi, associata o meno al dosaggio dell'alfa-fetoproteina.⁴⁰

2.9.3 Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è relativamente insolita nei pazienti con CBP, presentandosi negli stadi avanzati di malattia e più frequentemente nei pazienti anziani.⁵ Va distinta dai disturbi cognitivi che possono presentarsi in caso di CBP e vanno escluse cause secondarie come stipsi, disidratazione, infezioni e sanguinamenti delle vie digestive superiori. Può essere diagnosticata per la presenza di confusione, delirio o stupor ed elevati livelli di ammoniemia.⁷

Il lattulosio rappresenta la terapia di prima linea e, per le forme refrattarie, si può ricorrere alla rifaximina, un antibiotico non assorbibile.⁴¹ E' fondamentale una terapia di supporto e la gestione dei possibili fattori scatenanti.⁷

2.9.4 Trapianto di fegato

Nonostante la prevalenza della CBP stia aumentando, l'indicazione al trapianto epatico in questi pazienti è diminuita di circa il 20% nel corso degli ultimi decenni per i progressi in ambito diagnostico e terapeutico e, ad oggi, si stima il ricorso al trapianto nel 4-8% dei pazienti con CBP, come indicato da Carbone et al.⁶⁸ L' *outcome* tende ad essere più favorevole rispetto alle altre malattie del fegato, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni stimato tra l' 80-85%.⁴² Le indicazioni al trapianto sono simili a quelle delle altre patologie: presenza di complicanze della cirrosi, indici di severità della malattia (MELD score > 15 o elevati e persistenti valori di bilirubina, superiori a 3 mg/dl) e, in pazienti selezionati, prurito intrattabile e refrattario al trattamento medico.^{43,44}

L'astenia può migliorare dopo l'intervento, ma si è visto che in circa la metà dei pazienti persiste.⁴⁵ Il prurito tende a risolversi, mentre le manifestazioni della *sindrome secca* rimangono per lo più invariate. L'osteopenia può peggiorare nei primi sei mesi dopo il trapianto, per poi normalizzarsi nel tempo.^{22, 1}

La ricomparsa della CBP in soggetti trapiantati è stimata intorno al 20% nell'arco di 10 anni, ma solo raramente conduce alla perdita del *graft*.⁴⁶ Per la diagnosi è necessaria la biopsia epatica, in quanto gli enzimi di funzionalità del fegato possono risultare nella norma e gli AMA possono persistere positivi dopo il trapianto. L'uso del tacrolimus è stato associato ad un maggior tasso di ricorrenza della CBP, mentre l'utilizzo di ciclosporina è correlato ad un ridotto tasso di ricorrenza.^{47,48} Anche il trattamento con UDCA potrebbe ridurre l'incidenza di CBP ricorrente, ma non ci sono dimostrazioni sufficienti per rendere ciò una raccomandazione assoluta. Nella pratica clinica, però, considerata la sua sicurezza ed i possibili benefici, viene frequentemente prescritto.⁴⁹

2.10 Stratificazione del rischio, indicatori prognostici e valutazione della risposta alla terapia

Il decorso della colangite biliare primitiva rimane progressivo anche in corso di trattamento, quindi in tutti i pazienti bisogna valutare il rischio di insorgenza di complicanze e l'eventuale necessità di terapie aggiuntive.⁵⁰

I parametri principalmente utilizzati per la stratificazione del rischio in questi soggetti sono i seguenti²:

- indici demografici: età e sesso influenzerebbero sia la risposta alla terapia che l'*outcome* a lungo termine dei pazienti con CBP. I pazienti più giovani (al di sotto di 45 anni) sono spesso sintomatici e con minore probabilità di risposta al trattamento standard con UDCA.⁵¹ La mortalità di questi è più frequentemente correlata a cause epatiche, mentre quella dei soggetti più anziani a cause extraepatiche.⁵² Il sesso maschile è associato a diagnosi più tardiva, stadio avanzato di malattia, ridotta risposta alla terapia con UDCA, maggior rischio di sviluppo di epatocarcinoma.⁵¹
- sintomi: la malattia in stadio avanzato è frequentemente associata ad un carico sintomatologico maggiore e la presenza stessa di sintomatologia può predire una scarsa risposta al trattamento.⁵³ I più frequenti sono astenia e prurito. La severità della prima non necessariamente correla con la gravità della patologia sottostante; il prurito severo, invece, potrebbe essere dovuto alla variante duttopenica di CBP.²
- parametri epatici standard di laboratorio: i valori di partenza della bilirubina e dell'albumina permettono di distinguere i pazienti trattati con UDCA in basso (entrambi i valori normali), medio (solo uno dei due valori alterati) e alto (entrambi i valori alterati) rischio di progressione.⁵⁴ Tuttavia è stato dimostrato che questi parametri risultino più attendibili come marker di stratificazione del rischio in caso di malattia avanzata, piuttosto che in uno stadio precoce della stessa. In questi pazienti, quindi, è indicata la valutazione biochimica della risposta all'UDCA.²

- profilo sierologico: la presenza di ANA specifici (gp210 e sp100) si riscontra più frequentemente in pazienti con CBP severa e la loro presenza può predire un decorso sfavorevole della malattia, indipendentemente dai livelli di bilirubina.⁵⁵ Gli autoanticorpi anticentromero potrebbero avere un impatto prognostico, in quanto correlati alla presenza di ipertensione portale.⁵⁶
- marker sierici di fibrosi: il primo ad aver dimostrato una relazione con l'outcome clinico dei pazienti è stato l'acido ialuronico. Successivamente l'ELF (Enhanced Liver Fibrosis) score ha mostrato una capacità predittiva simile: si calcola considerando la concentrazione di acido ialuronico, del peptide di procollagene III e dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi 1.⁵⁷ Più recentemente l'indice APRI (AST to Platelet Ratio index, rapporto tra AST x ULN e piastrine) è stato indicato come parametro predittivo di complicanze, indipendentemente dalla risposta al trattamento.⁵⁸
- misurazione della stiffness epatica mediante FibroScan: rappresenta uno dei principali fattori predittivi di scarsa prognosi nella CBP. Più nello specifico, lo studio condotto da Corpechot et al. ha dimostrato che valori > 9.6 Kpa sono associati ad un rischio cinque volte maggiore di scompenso epatico, necessità di trapianto o morte.²⁵ Il suo utilizzo, infatti, è raccomandato dalle linee guida EASL-ALEH per il monitoraggio della progressione della CBP.⁵⁹
- caratteristiche istologiche: stadi istologici avanzati sono correlati ad una scarsa prognosi nella CBP. La biopsia epatica risulta utile soprattutto nei pazienti che non rispondono adeguatamente alla terapia con UDCA per meglio definire le alterazioni da cui dipende tale resistenza ed anche per valutare il grado di epatite d'interfaccia o la presenza di duttopenia, che rappresentano degli indicatori di progressione di malattia e di ridotta prognosi. Tuttavia, considerando il rapporto rischio/beneficio di una procedura invasiva come la biopsia, questa dovrebbe essere presa in considerazione per la stratificazione del rischio solo nei pazienti con scarsa risposta alla terapia.²⁶

- misurazione diretta della pressione portale: è stato dimostrato che il gradiente di pressione venosa epatica (HVPG) nella CBP correla con la probabilità di morte o trapianto epatico.⁶⁰ Tuttavia, la presenza di metodiche non invasive per misurare indirettamente la pressione portale, come l'elastografia, ha ormai soppiantato tale procedura nella pratica clinica.

Tali indicatori prognostici hanno una significativa rilevanza nella pratica clinica, in primis per la selezione di quei pazienti che necessitano di terapie di seconda linea. La risposta biochimica all'UDCA misurata dopo dodici mesi di trattamento è il mezzo più indicato e facilmente applicabile per tale scelta e i marker utilizzati sono ALP e bilirubina, in quanto rappresentano le migliori variabili in grado di predire la prognosi della CBP.^{2,66} Studi più recenti hanno dimostrato che un periodo di sei mesi è sufficiente per tale valutazione.⁶⁷

Lo stadio di malattia può essere definito come "precoce" o "avanzato" in base a:

- istologia (quando è possibile eseguire una biopsia): un quadro con fibrosi assente o di grado lieve depone per uno stadio precoce, mentre il riscontro di fibrosi a ponte o cirrosi per uno stadio avanzato
- elastografia: valori di LSM (Liver Stiffness Measurement) inferiori o uguali a 9.6 KPa indicano CBP in fase precoce, mentre valori superiori indicano una fase avanzata
- livelli sierici di bilirubina e albumina: entrambi i parametri normali caratterizzano uno stadio iniziale di malattia, mentre l'alterazione di almeno uno dei due correla con uno stadio avanzato.²

La tabella che segue sintetizza quali elementi prognostici vengono considerati per la stratificazione del rischio nei pazienti con CBP e il loro valore in termini di applicabilità e validità.

Level of applicability	Prognostic tools
High (High applicability, robust validation)	<ul style="list-style-type: none"> • On-treatment ALP and bilirubin-based assessment of response to UDCA using either qualitative or quantitative tools • Baseline (early vs. advanced) disease stage as defined by elastography, serum levels of bilirubin and albumin, or histology
Moderate (High applicability, further validation pending)	<ul style="list-style-type: none"> • LSM by elastography • APRI • ELF test
Indeterminate (Limited applicability and/or validation)	<ul style="list-style-type: none"> • Age, gender and symptom profile • PBC-specific ANA • Degree of interface hepatitis and ductopenia • Novel histological scoring systems • Direct measurement of portal pressure

ALP, alkaline phosphatase; UDCA, ursodeoxycholic acid; LSM, liver stiffness measurement; APRI, aspartate aminotransferase/platelet ratio index; ELF, enhanced liver fibrosis; PBC, primary biliary cholangitis; ANA, antinuclear antibodies.

Tabella 6. Stratificazione del rischio nella CBP.²

Il fallimento della terapia deve essere definito sulla base di sistemi di valutazione che tengano conto della lenta progressione della CBP. Si è così affermato il dosaggio di parametri epatici di laboratorio per studiare la risposta al trattamento con UDCA. Si utilizzano sistemi di score che si dividono in due categorie principali: quelli qualitativi (tra questi i criteri di Barcellona⁶¹, di Parigi-I⁵⁰, di Parigi-II⁶², di Toronto⁶³, etc.), che si basano sullo studio di variabili binarie, e quelli quantitativi (UK-PBC⁶⁴ e GLOBE⁶⁵ score), che valutano parametri continui (tabella 7).

Qualitative binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester	6	ALP $\geq 2 \times$ ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP $\geq 1 \times$ ULN
Paris-I	12	ALP $\geq 3 \times$ ULN or AST $\geq 2 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Rotterdam	12	Bilirubin $\geq 1 \times$ ULN and/or albumin $< 1 \times$ ULN
Toronto	24	ALP $> 1.67 \times$ ULN
Paris-II	12	ALP $\geq 1.5 \times$ ULN or AST $\geq 1.5 \times$ ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Ehime	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT $\geq 1 \times$ ULN
Continuous scoring systems	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC	12	Bilirubin, ALP and AST (or ALT) at 12 mo. Albumin and platelet count at baseline
GLOBE	12	Bilirubin, ALP, albumin, and platelet count at 12 mo. Age at baseline

ALP, alkaline phosphatase; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase.

Tabella 7. Criteri di valutazione della risposta alla terapia con UDCA.²

I nuovi sistemi di valutazione tengono conto sia degli indici di risposta al trattamento che della severità di malattia: si tratta del GLOBE score e del UK-PBC score.^{64,65} Le linee guida EASL raccomandano l'utilizzo di questi score di rischio e di metodiche non invasive, come il FibroScan, nei pazienti con CBP, per meglio definire il rischio individuale di sviluppo di complicanze di

malattia epatica avanzata.² Entrambi hanno infatti mostrato migliori performance nel predire il rischio di morte o di trapianto epatico rispetto ai criteri di Parigi-I, il quale rappresenta il migliore sistema di valutazione tra quelli binari.⁶⁹ Secondo il GLOBE score, circa il 40% dei pazienti in terapia con UDCA ha una sopravvivenza libera da trapianto inferiore alla popolazione generale.⁶⁵

2.11 Terapia

Sia le linee guida EASL (European Association for the Study of the Liver) che AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) raccomandano che la terapia della colangite biliare primitiva debba prevenire la progressione della malattia e le complicanze della cirrosi e debba gestire i sintomi ad essa associati. Nel tempo sono stati proposti e testati diversi agenti farmacologici, di cui alcuni, come gli immunosoppressori, hanno mostrato una certa efficacia, a fronte però di notevoli effetti collaterali. Attualmente, quindi, tre farmaci sono stati approvati per il trattamento della CBP: l'acido ursodesossicolico (UDCA), l'acido obeticolico (OCA) ed i fibrati (bezafibrato).^{2,22,79}

2.11.1 Acido ursodesossicolico (UDCA)

L'acido ursodesossicolico è un naturale acido biliare idrofilico e non tossico, che in condizioni fisiologiche costituisce soltanto l'1-3% del pool degli acidi biliari, divenendo però quello predominante in corso di farmacoterapia. Agisce come fattore post-trascrizionale, promuovendo il trasferimento di proteine di trasporto e canali a livello delle membrane cellulari di epatociti e colangiociti e favorendo, così, il processo di secrezione. Questo meccanismo e la secrezione di HCO_3^- , di acidi biliari e di bilirubina che ne derivano sono alterati in condizioni di colestasi. La colestasi cronica causa, infatti, l'accumulo intra-epatico e sistemico di acidi biliari potenzialmente citotossici che inizialmente promuovono la proliferazione cellulare, ma poi portano a danno epatico, determinando apoptosi, fibrosi biliare e cirrosi.⁷¹ L'UDCA esercita anche un'azione citoprotettiva e anti-apoptotica sia negli epatociti che nei colangiociti.¹³ Nonostante gli acidi biliari abbiano un'azione detergente che dissolve le membrane cellulari e causa citolisi, infatti, le proprietà idrofiliche dell'acido ursodesossicolico impediscono la lisi cellulare.⁷²

La somministrazione di UDCA, quindi, innalza la saturazione degli acidi biliari nella bile in maniera dose-dipendente, determinando un aumento della clearance degli stessi dal sangue e riducendo, così, i sintomi della colestasi.

A fronte di tutto questo, l'UDCA costituisce ad oggi la terapia di prima linea nei pazienti con colangite biliare primitiva.²

La dose ottimale di UDCA raccomandata dalle linee guida per il trattamento della CBP è di 13-15 mg/kg/die, che può essere data in una singola somministrazione giornaliera o distribuita in più dosi, a seconda della tollerabilità dei pazienti. La terapia deve essere continuata per tutta la vita dei pazienti, considerando la cronicità della patologia.² Si tratta di un farmaco sicuro con scarsi effetti collaterali quando somministrato alla dose suggerita, tant'è che il tasso di sospensione della terapia è stimato al di sotto del 20%. Può determinare aumento del peso corporeo di circa 3 kg nei primi dodici mesi di trattamento (in alcuni pazienti può essere un effetto desiderato), assottigliamento dei capelli e, più raramente, diarrea e flatulenza. Non ci sono evidenze circa la sua teratogenicità: può essere usato con ragionevole sicurezza durante la gravidanza e l'allattamento.⁷³

Sono stati condotti molti studi clinici su questo farmaco e tutti concordano sul fatto che la sua somministrazione è associata ad un miglioramento dei test epatici di laboratorio: circa il 60% dei pazienti mostra un ritorno dei valori di ALP a livelli normali o quasi.¹ Si è visto anche un significativo miglioramento a livello istologico, con riduzione dell'infiammazione e del danno ai dotti biliari. In uno studio francese è stato osservato un tasso annuale di riduzione della progressione da uno stadio precoce ad uno avanzato (fibrosi estesa o cirrosi) circa cinque volte inferiore al placebo (7% vs 34%), con una probabilità di rimanere ad uno stadio iniziale a 4 anni del 76%.⁷⁴ E' stato dimostrato, inoltre, che i pazienti in stadio I e II, senza evidenza di fibrosi, trattati con UDCA, hanno una più lenta progressione di malattia rispetto al placebo. Questi dati suggeriscono che un trattamento a lungo termine con UDCA risulti più efficace quando iniziato in una fase precoce della patologia.⁷⁵ L'uso di UDCA è stato associato anche ad una riduzione dei livelli di LDL e ad un ridotto rischio di sviluppare varici, tuttavia non sembrerebbe migliorare l'astenia, il prurito, l'associata patologia ossea o le caratteristiche autoimmuni.²² In aggiunta, anche la probabilità di trapianto epatico o di morte è risultata inferiore nei soggetti trattati rispetto ai non trattati. La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti trattati con UDCA è stimata intorno all'80%.²

2.11.2 Acido obeticolico (OCA)

L'acido obeticolico è un analogo semi-sintetico dell'acido chenodesossicolico, altamente selettivo per il recettore nucleare FXR, il cui signalling regola direttamente l'espressione di geni coinvolti nei processi di sintesi, secrezione, trasporto, assorbimento ed eliminazione degli acidi biliari. Esso interviene anche sul processo infiammatorio, metabolico e fibrotico a livello epatico. Questo ha una potenza di attivazione notevolmente superiore alla sua controparte endogena.

Lo studio di fase III POISE (PBC OCA International Study of Efficacy) ha reclutato pazienti con CBP e livelli di ALP persistentemente superiori a 1.67 x ULN (criteri di Toronto⁶³), con l'obiettivo di far scendere tali valori al di sotto del cut-off e normalizzare i livelli di bilirubina in seguito alla somministrazione di OCA (obiettivo secondario). Dopo un follow-up di dodici mesi, la risposta biochimica si è ottenuta nel 10% dei pazienti del gruppo placebo contro il 47% e 46% dei pazienti trattati rispettivamente con 10 mg e con titolazione da 5 a 10 mg di OCA. In questi due gruppi si è avuta una riduzione dell'ALP rispettivamente del 39 e 33%, contro il 5% dei pazienti trattati con placebo. Entrambi i gruppi OCA hanno dimostrato una riduzione anche dei valori di AST e bilirubina totale.⁷⁷

Alla luce di questi dati, le linee guida EASL hanno approvato la somministrazione di acido obeticolico per via orale nei pazienti con CBP, in combinazione all'UDCA per quelli che mostrano un'inadeguata risposta ad esso, o in monoterapia per coloro risultati intolleranti. La dose iniziale suggerita è di 5 mg, con un'eventuale titolazione fino a 10 mg, in base alla tollerabilità dei pazienti.²

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, l'utilizzo dell'OCA è associato ad un'esacerbazione del prurito dose-dipendente, che può portare ad una riduzione della compliance e discontinuità della terapia dall'1 al 10% dei soggetti. I pazienti possono presentare alterazioni reversibili del profilo lipidico, con una riduzione dei valori di HDL e di colesterolo totale. Durante lo studio di fase III i livelli di LDL sono aumentati leggermente nelle prime due settimane di trattamento, per ritornare ai valori basali successivamente.⁷⁷

2.11.3 Fibrati

I fibrati esercitano potenti effetti anti-colestatici attraverso l'attivazione dei PPAR (recettori attivati da proliferatori perossisomiali) e l'inibizione di *pathways* coinvolti nella sintesi degli acidi biliari.⁸¹ Tuttavia, ad alte dosi, questi farmaci possono inibire alcuni enzimi CYP e determinare epatotossicità. A dosi terapeutiche, inoltre, determinano un aumento dei livelli sierici di AST e ALT con conseguente rischio di nefrotossicità. Dal 5 al 10% dei pazienti sperimentano dolore muscolo-scheletrico, soprattutto in corso di trattamento con bezafibrato.² Alcuni studi hanno valutato l'uso del bezafibrato al dosaggio di 400 mg/die come terapia aggiuntiva all'UDCA, dimostrando una normalizzazione dei livelli di ALP nel 45% dei pazienti con risposta inadeguata all'UDCA.⁸² Da uno studio open-label è emerso un miglioramento della severità del prurito nei pazienti trattati con bezafibrato, in alcuni dei quali si è ottenuta una completa risoluzione dello stesso.⁸³ Gli effetti sulla progressione della fibrosi sono ancora non chiari, con alcuni studi che mostrano un miglioramento ed altri un peggioramento.⁸⁴ L'uso dei fibrati nella CBP sembrerebbe migliorare gli indici di prognosi a lungo termine, tuttavia l'evidenza di questi dati rimane limitata in quanto gli studi sono condotti per lo più su piccoli gruppi di pazienti e per un breve periodo di follow-up. In aggiunta, non si è rilevata una sostanziale modifica della probabilità a lungo termine di morte o necessità di trapianto, valutata secondo lo score di rischio UK-PBC. In tal senso, anche le possibili conseguenze della terapia sulla funzione renale vanno tenute in considerazione nel valutare il rischio prognostico.⁸⁵ Il recente trial Bezurso⁷⁹ ha dimostrato come l'aggiunta di bezafibrato al regime terapeutico dei pazienti con malattia non controllata da UDCA determini una normalizzazione dei principali parametri di danno e sintesi epatica in un 30% dei pazienti ed una normalizzazione della ALP in circa il 60-70% di essi.

2.11.4 Nuove terapie

La ricerca scientifica sta indagando nuove possibili frontiere per il trattamento della CBP e ci sono varie molecole attualmente in corso di sperimentazione.

Alla luce delle evidenze sui fibrati, sono in fase di studio due molecole con un meccanismo d'azione simile: seladelpar ed elafibranor.^{97,98} Il primo è un agonista selettivo del PPAR- δ , coinvolto nell'omeostasi degli acidi biliari che, in uno studio in doppio-cieco controllato randomizzato, ha mostrato una significativa riduzione dei livelli di ALP nei pazienti con CBP, con un reversibile aumento dei livelli delle ALT.⁹⁷ Il secondo è un agonista di PPAR- α e PPAR- δ : uno studio di fase II, multicentrico, in doppio-cieco, controllato randomizzato ha valutato la sua efficacia dopo 12 settimane di trattamento in pazienti con CBP e con risposta inadeguata all'UDCA ed è risultata una riduzione dei livelli di ALP del 48% e 41% rispetto ai valori di partenza, alle dosi rispettivamente di 80 mg e 120 mg.⁹⁸

In uno studio clinico di fase II, in doppio-cieco, controllato randomizzato si sta valutando la molecola NGM282, analogo sintetico dell'FGF19. Questo trial ha mostrato una rilevante riduzione dei valori di AST, ALT e ALP nei pazienti con CBP refrattari all'UDCA, del grado in infiammazione (riduzione IgM) e del danno epatocellulare, in aggiunta ad una soppressione dei livelli di C4, un intermediario nella sintesi degli acidi biliari. Il prurito è risultato infrequente, ma i pazienti hanno presentato episodi di diarrea.⁹⁷

Sono in corso di valutazione anche nuove molecole, tra cui:⁹⁸ alcuni agonisti non steroidei dell'FXR, come il GS-9674 (cilofexor); un inibitore di NOX1 e NOX2, setanaxib, che ha mostrato *in vivo* un effetto antifibrotico; lopixibat, un inibitore selettivo dell'ASBT (Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter), che potrebbe ridurre la tossicità causata dagli acidi biliari. In ultimo sono stati presi in considerazione agenti immunomodulanti, come il rituximab. E' stata studiata la sua somministrazione in pazienti *inadequate responder* alla terapia con UDCA, che ha mostrato una riduzione nella produzione di autoanticorpi e del prurito associato alla malattia, ma non si sono rilevati decrementi significativi dei valori di ALP.

2.12 Gestione dei sintomi

Il miglioramento dei sintomi tipicamente associati alla colangite biliare primitiva rappresenta un altro fondamentale obiettivo della terapia, in quanto questi possono avere un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Essi devono essere attentamente ricercati ed indagati all'anamnesi e rivalutati periodicamente per studiarne l'andamento e la risposta al trattamento. Per poter avere una misurazione più oggettiva del loro peso, si ricorre a sistemi di valutazione, come il VAS (Visual Analogue Scal) o il PBC-40 (questionario sui sei "domini" della vita dei soggetti più frequentemente colpiti dalla CBP). I sintomi della CBP, di solito, non correlano con la severità della patologia e non migliorano con le terapie di prima e seconda linea previste dalle linee guida. La gestione di tali sintomi, nella maggior parte dei casi, deve andare in parallelo con quella della patologia sottostante.²

Per una corretta gestione dell'astenia va verificata la presenza di condizioni che possono esacerbarla: patologie autoimmuni (ipotiroidismo o anemia), terapia anti-ipertensiva ed ipoglicemizzante, prurito notturno, disfunzioni autonome, disidratazione, sensazione di debolezza agli arti inferiori.⁸⁷ Le linee guida EASL raccomandano la ricerca ed il trattamento di cause alternative (soprattutto anemia, ipotiroidismo e disturbi del sonno) e suggeriscono di evitare l'isolamento sociale dei pazienti e di stimolarli all'esercizio fisico. Nei pazienti con confermati disturbi del sonno può essere utilizzato Modafenil.^{2, 88}

Nei pazienti con prurito va esclusa un'ostruzione dei dotti biliari.⁸⁹ Bisognerebbe adottare un approccio graduale, partendo da alcuni suggerimenti pratici: usare emollienti per migliorare l'eventuale secchezza e infiammazione cutanea, lavarsi con acqua fredda evitando le alte temperature, adottare interventi psicologici per la gestione del grattamento, ricercare eventuali allergeni nei soggetti con storia di atopia.²Le linee guida EASL raccomandano la colestiramina come farmaco di prima linea: è una resina a scambio anionico, non assorbibile, che fa parte dei sequestranti degli acidi biliari. Bisogna educare i pazienti alla corretta assunzione della stessa a distanza di almeno 2-4 ore dagli altri farmaci, per le possibili interazioni farmacocinetiche.⁹⁰ Come

terapia di seconda linea è stata approvata la rifampicina alla dose di 150-300 mg/die, che ha un'azione agonista sul PXR (Pregnane X Receptor). Tra gli effetti collaterali che può determinare troviamo epatotossicità, emolisi ed alterazione del metabolismo della vitamina K: è, quindi, raccomandato il monitoraggio degli indici di funzionalità epatica, dell'INR e della concentrazione del farmaco.² Come terza linea si possono utilizzare gli antagonisti dei recettori oppioidi, tra cui il Naltrexone, che riducono la sensazione di prurito.⁹¹ Altre strategie terapeutiche che possono essere considerate nei pazienti *non responder* alle precedenti sono: SSRI⁹² e gabapentin⁹³, antistaminici, che riducono il prurito per le loro proprietà sedative; in ultimo ci sono metodiche pratiche e sperimentali come il drenaggio nasobiliare e la fototerapia. Nei pazienti con prurito persistente e intrattabile può esserci anche l'indicazione al trapianto di fegato.²

Le manifestazioni cliniche associate alla sindrome secca possono avere un peso importante sulla qualità di vita dei pazienti, per cui le linee guida raccomandano consulenze specialistiche nei casi più rilevanti. Si consigliano: lacrime e saliva artificiali, corretta igiene orale per prevenire lo sviluppo di carie dentarie e candidosi orale, agonisti dei recettori muscarinici (pilocarpina) in caso di refrattarietà.⁹⁴ Nelle donne è possibile l'insorgenza di secchezza vaginale, per la quale possono essere consigliati idratanti vaginali.²

Il rischio di osteoporosi va considerato in tutti i pazienti con CBP. È importante seguire una corretta alimentazione ed eliminare di fattori di rischio (smettere di fumare, fare attività fisica). Le linee guida EASL raccomandano l'esecuzione della DEXA sia alla presentazione della malattia che durante il follow-up. Solitamente si propone di iniziare una terapia quando il T-score < - 1.5⁹⁵ e vengono consigliati supplementi di calcio e vitamina D, a seconda delle necessità e del rischio del soggetto. Se il rischio di fratture è alto si può ricorrere alla somministrazioni di bifosfonati, tranne nei pazienti con varici esofagee, in quanto associati ad un maggior rischio di gastrite o esofagite.⁹⁶

Le linee guida EASL suggeriscono di valutare la necessità individuale di supplementi vitaminici per un' eventuale prescrizione. In caso di colestasi severa, un supplemento di vitamina K dovrebbe essere fornito prima di qualsiasi procedura invasiva o in caso di episodi di sanguinamento.²

CAPITOLO 3

FIBROSCAN

3.1 Metodi invasivi e non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica a confronto

La fibrosi epatica costituisce un'alterazione strutturale e funzionale presente nella maggior parte delle patologie croniche del fegato. E' uno dei principali fattori prognostici, in quanto il suo grado di estensione è correlato con il rischio di sviluppo della cirrosi e delle sue complicanze.⁹⁹

La biopsia epatica è da sempre considerata la metodica di riferimento per la valutazione del danno tissutale e rimane tuttora uno dei principali strumenti a disposizione degli epatologi per indagare l'eziologia di patologie complesse del fegato; tuttavia, a fronte di alcune limitazioni che essa presenta, si è arrivati allo sviluppo ed alla diffusione sempre maggiore di metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica, alcuni dei quali sono comunemente usati nella pratica clinica come prima linea di indagine.⁹⁹

La biopsia, infatti, non è sempre in grado di rappresentare in maniera adeguata le modificazioni dinamiche che si presentano in corso di fibrogenesi (progressione, stasi o regressione): mostrando solo una piccola porzione di parenchima epatico, c'è il rischio che questa possa non essere sufficientemente rappresentativa della vera estensione della fibrosi, data la sua eterogenea distribuzione. A tal proposito, la letteratura ha dimostrato come siano necessari frammenti bioptici di adeguata lunghezza e calibro per cercare di ridurre al minimo tale possibilità di errore (rispettivamente 15-25 mm e 16 gauge sono considerate le dimensioni ottimali), così come è importante ricorrere ad un sistema di score appropriato per classificare l'entità della fibrosi, in base all'eziologia della patologia in esame. In ultimo, il campione dovrebbe essere analizzato da un patologo esperto. Anche la variabilità inter-osservatore e la discordanza nell'interpretazione anatomico-patologica del pezzo istologico rappresentano una possibile limitazione. Oltre a questi problemi tecnici, poi, va considerato che la biopsia è una procedura costosa, invasiva, che espone il paziente ad un rischio raro, ma possibile di complicazioni importanti, per esempio di natura emorragica.^{99, 106}

Secondo le linee guida EASL-ALEH (European Association for the Study of the Liver- Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado) i metodi non invasivi riducono, ma non aboliscono la necessità della biopsia epatica nella pratica clinica, soprattutto quando l'entità dei sintomi non correla col grado di fibrosi rilevato, per cui essi dovrebbero essere integrati in maniera consona al contesto clinico.⁹⁹

I metodi non invasivi si basano su due principali approcci: quello "biologico", che prevede il dosaggio di marker biochimici, e quello "fisico", basato sulla misurazione della stiffness epatica (LSM - Liver Stiffness Measurement). Questi sono sistemi complementari, ma il cui razionale è diverso: nel primo caso si prendono in considerazione alcuni parametri indicativi di fibrosi, ma non strettamente specifici per il fegato; nel secondo caso, invece, si valuta una proprietà intrinseca del parenchima epatico.

Gli indici di laboratorio sono stati proposti come mezzo di stadiazione della fibrosi epatica soprattutto nei pazienti con epatite cronica di origine virale o metabolica (HCV, HBV, NAFLD) e rappresentano un esame semplice, riproducibile e applicabile in tutti i pazienti. I parametri considerati sono stati integrati tra loro per la creazione di algoritmi più specifici nella valutazione della fibrosi nei pazienti con patologie croniche del fegato (tabella 9). Tali sistemi, tuttavia, non presentano elevata specificità ed i valori rilevati possono essere influenzati dai processi di clearance ed escrezione, esponendo al rischio di falsi positivi e falsi negativi.⁹⁹

Per quanto riguarda il secondo approccio, sono stati sviluppati vari strumenti per la valutazione del grado di stiffness epatica, ma in questo elaborato ne verrà approfondito uno in particolare, il FibroScan, che rappresenta anche il metodo utilizzato nella clinica di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, presso cui è stato condotto questo studio.

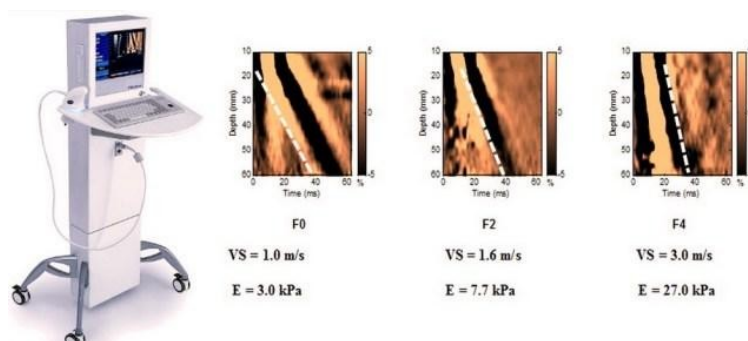
HCV
Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France) patented formula combining α -2-macroglobulin, γ GT, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, age and gender
Forns Index = $7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet count}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{age}) - 0.014 \times (\text{cholesterol})$
AST to Platelet Ratio (APRI) = $\text{AST} (\text{U/LN})/\text{platelet} (10^9/\text{L}) \times 100$
FibroSpectII® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) patented formula combining α -2-macroglobulin, hyaluronate and TIMP-1 MP3 = $0.5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0.1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) patented formula combining age, hyaluronate, MMP-3 and TIMP-1
Fibrosis Probability Index (FPI) = $10.929 + (1.827 \times \ln(\text{AST})) + (0.081 \times \text{age}) + (0.768 \times \text{past alcohol use}^*) + (0.385 \times \text{HOMA-IR}) - (0.447 \times \text{cholesterol})$
Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) patented formula combining bilirubin, γ GT, hyaluronate, α -2-macroglobulin, age and gender
Fibrometer® (Echosens, Paris, France) patented formula combining platelet count, prothrombin index, AST, α -2-macroglobulin, hyaluronate, urea and age
Lok index = $-5.56 - 0.0089 \times \text{platelet} (10^9/\text{mm}^3) + 1.26 \times \text{AST/ALT ratio} = 5.27 \times \text{INR}$
Goteborg University Cirrhosis Index (GUCI) = $\text{AST} \times \text{prothrombin} - \text{INR} \times 100/\text{platelet}$
Virahep-C model = $-5.17 + 0.20 \times \text{race} + 0.07 \times \text{age} (\text{yr}) + 1.19 \ln(\text{AST} [\text{IU/L}]) - 1.76 \ln(\text{platelet count} [10^9/\text{ml}]) + 1.38 \ln(\text{alkaline phosphatase} [\text{IU/L}])$
Fibroindex = $1.738 - 0.064 \times (\text{platelets} [10^4/\text{mm}^3]) + 0.005 \times (\text{AST} [\text{IU/L}]) + 0.463 \times (\text{gamma globulin} [\text{g/dl}])$
HALT-C model = $-3.66 - 0.00995 \times \text{platelets} (10^9/\text{ml}) + 0.008 \times \text{serum TIMP-1} + 1.42 \times \log(\text{hyaluronate})$
HBV
Hui score = $3.148 + 0.167 \times \text{BMI} + 0.088 \times \text{bilirubin} - 0.151 \times \text{albumin} - 0.019 \times \text{platelet}$
Zeng score = $-13.995 + 3.220 \log(\alpha\text{-2-macroglobulin}) + 3.096 \log(\text{age}) + 2.254 \log(\text{GGT}) + 2.437 \log(\text{hyaluronate})$
HIV-HCV
FIB-4 = $\text{age} (\text{yr}) \times \text{AST} [\text{U/L}]/(\text{platelets} [10^9/\text{L}] \times (\text{ALT} [\text{U/L}])^{1/2})$
SHASTA index = $-3.84 + 1.70 (1 \text{ if HA } 41\text{-}85 \text{ ng/ml, } 0 \text{ otherwise}) + 3.28 (1 \text{ if HA } >85 \text{ ng/ml, } 0 \text{ otherwise}) + 1.58 (\text{albumin } <3.5 \text{ g/dl, } 0 \text{ otherwise}) + 1.78 (1 \text{ if AST } >60 \text{ IU/L, } 0 \text{ otherwise})$
NAFLD
NAFLD Fibrosis Score (NFS) = $(-1.675 + 0.037 \times \text{age} (\text{yr}) + 0.094 \times \text{BMI} (\text{kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes} (\text{yes} = 1, \text{no} = 0) + 0.99 \times \text{AST/ALT ratio} - 0.013 \times \text{platelet count} (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{albumin} [\text{g/dl}])$
BARD score (BMI $\geq 28 = 1$; AST/ALT ratio $\geq 0.8 = 2$; diabetes = 1; score ≥ 2 , odds ratio for advanced fibrosis = 17)

*Graded as 0-2.

Tabella 8. Biomarker sierici attualmente disponibili per la valutazione non invasiva della fibrosi epatica nelle principali patologie croniche del fegato.⁹⁹

3.2 FibroScan: definizione e modalità di esecuzione

La fibrosi epatica può essere misurata e classificata tramite una tecnica di elastografia ecografica unidimensionale, chiamata FibroScan (Echosens, Paris, France)¹⁰⁰, che misura la velocità di propagazione di un'onda elastica a bassa frequenza (50 Hz) attraverso il parenchima epatico. Tale velocità è direttamente correlata alla durezza del tessuto, chiamata modulo elastico (E) ed espresso dalla formula $E=3\rho v^2$ (dove v indica la velocità dell'onda e ρ indica la densità del tessuto, che si assume come costante). Il razionale di questo sistema è che più rigido, quindi fibrotico, è il tessuto, più velocemente l'onda si propaga.⁹⁹



Il paziente dovrebbe restare a digiuno per almeno due ore prima della procedura. Durante l'esecuzione, il soggetto è sdraiato supino con il braccio destro sollevato in abduzione per facilitare il raggiungimento del lobo destro epatico. La sonda ecografica viene posizionata tra il nono e



l'undicesimo spazio intercostale lungo la linea ascellare media, allo stesso livello di esecuzione della biopsia, a contatto con un gel disposto tra questa e la cute. A questo punto l'operatore, aiutato dall'immagine ecografica, deve localizzare una porzione di parenchima profonda almeno 6 cm e libera da grosse strutture vascolari e poi può iniziare le misurazioni. Il FibroScan misura il grado di LS (Liver Stiffness) di un cilindro di tessuto largo circa 1 cm e lungo circa 4 cm, tra 25 e 65 mm al di sotto della superficie

cutanea. Il software stabilisce se la misurazione eseguita è valida o meno, non riportando alcun valore in quest'ultimo caso. L'intera procedura viene considerata fallita se non sono stati ottenuti valori dopo dieci misurazioni. L'esito dell'indagine può essere ritenuto valido se sono rispettati i seguenti criteri:^{99, 101}

- almeno 10 misurazioni valide ottenute
- tasso di successo superiore al 60% (rapporto tra il numero di misurazioni valide e quelle totali eseguite)
- scarto interquartile (IQR, interquartile range; riflette la variabilità delle misurazioni effettuate) inferiore al 30% della mediana dei valori ottenuti (M); $IQR/M \leq 30\%$ rappresenta l'indicatore più importante di una buona accuratezza diagnostica.

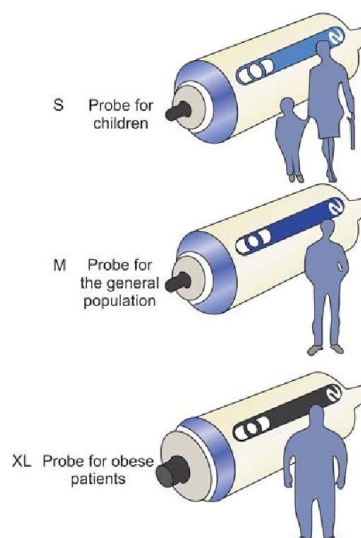
3.3 Vantaggi

L'elastografia epatica è una tecnica di semplice esecuzione e facile da apprendere, rapida (durata media inferiore ai 5 minuti) e che permette di ottenere risultati immediati. Può essere eseguita in ambulatorio o direttamente al letto del paziente. Ha una buona riproducibilità, con un tasso di concordanza inter- e intra-osservatore eccellente.¹⁰⁷ Ciononostante, l'interpretazione clinica dei risultati dovrebbe sempre essere affidata a medici esperti e dovrebbe tener conto dei dati demografici del paziente, dell'eziologia della malattia e dei principali parametri di laboratorio.⁹⁹

Rappresenta, inoltre, una metodica con un ottimale rapporto costo-beneficio nelle strategie di sorveglianza dei pazienti con malattia epatica cronica: in tal senso è di grande utilità per il monitoraggio dell'evoluzione e della risposta alla terapia delle stesse, vista la necessità di ripetuti esami durante il follow-up, che può durare anche tutta la vita. E' una strategia affidabile, sicura e non invasiva per l'identificazione dei pazienti con fibrosi epatica o con cirrosi, mostrando una maggiore accuratezza soprattutto in quest'ultimo caso.^{106,108} Rispetto alla biopsia epatica, inoltre, consente un'analisi più generale del parenchima epatico, potendo rappresentarlo in maniera più diffusa ed uniforme ed indagando con più accuratezza eventuali disomogeneità che caratterizzano il processo fibrotico a carico dello stesso.

3.4 Limiti

Nonostante i numerosi vantaggi riscontrati, si è visto che l'accuratezza diagnostica del FibroScan può essere limitata da diversi fattori, tra cui l'obesità. In uno studio condotto da Castera et al.¹⁰⁹ è stato riscontrato che su oltre 13000 esami eseguiti, in circa il 3% dei casi non si sono ottenute misurazioni adeguate, mentre il 15,8% di queste sono risultate inaffidabili e ciò era principalmente dovuto all'obesità dei pazienti e all'inesperienza dell'operatore. La presenza di tessuto adiposo, infatti, sembrerebbe attenuare la velocità di propagazione dell'onda elastica attraverso il parenchima. A tal proposito, quindi, è stata prodotta una nuova sonda XL specifica per i pazienti obesi (frequenza di trasduzione di 2,5 MHz), permettendo misurazioni tra 35 e 75 mm di profondità nel parenchima e massimizzando così l'attendibilità dei risultati ottenuti.¹¹⁰



Anche nei pazienti con ascite è più difficoltoso ottenere risultati validi, in quanto l'onda elastica non si propaga attraverso i fluidi. Va considerato, infatti, che, essendo la capsula di Glisson una struttura dilatabile, ma non elastica, tutti i processi patologici occupanti spazio a questo livello, come edema, flogosi, colestasi extra-epatica o congestione sinusoidale, possono interferire con i valori di LSM, indipendentemente dalla presenza o meno di fibrosi. Infatti, il rischio di sovrastimare il grado di durezza è maggiore in presenza di fattori confondenti come variazioni dei livelli di ALT, iperbilirubinemia, prolungamento del tempo di protrombina, colestasi extraepatica, scompenso cardiaco congestizio, sindrome metabolica, eccessivo consumo di alcool e ingestione di cibo. Tale procedura, perciò, dovrebbe essere eseguita in soggetti a digiuno da almeno due ore e i risultati dovrebbero essere interpretati facendo attenzione a questi elementi che possono condizionarli.^{99,106} Alcuni dati a disposizione suggeriscono che il valore di LSM può essere da 1,3 a 3 volte maggiore nel caso di infiammazione acuta e/o innalzamento delle ALT, normalizzandosi quando tali alterazioni di laboratorio ritornano ai valori base. L'uso dell'elastografia epatica, quindi,

non è raccomandato in condizioni di ipertransaminasemia¹⁰⁸. L'influenza della steatosi, invece, è ancora dibattuta: alcuni studi suggeriscono che si associ a valori più alti di LSM, mentre altri non sono d'accordo.⁹⁹

Un'altra difficoltà nell'esecuzione dell'elastografia epatica può essere riscontrata nei pazienti con stretti spazi intercostali e nei bambini, per cui sono state prodotte delle apposite sonde pediatriche S2.¹⁰⁸

Tutti questi fattori, quindi, espongono al rischio di sovrastimare il grado di durezza epatica, aumentando i falsi positivi nella diagnosi di fibrosi.

Infine, come tutte le altre metodiche ecografiche, anche il FibroScan è una tecnica operatore-dipendente.¹⁰⁶

3.5 Interpretazione dei risultati

I risultati dell'esame sono espressi in kilopascal (KPa) e sono compresi in un range tra 1.5 e 75 KPa, con valori normali che si attestano intorno a 5 KPa. Tali valori possono aumentare negli uomini e nei pazienti con basso o alto BMI.¹⁰²

La classificazione del grado di fibrosi in base al valore in KPa ottenuto varia a seconda della patologia cronica che si considera e correla strettamente con la stadiazione METAVIR¹⁰⁴ (F0: fibrosi assente; F1: fibrosi portale senza setti; F2: fibrosi portale con pochi setti; F3: fibrosi settale senza cirrosi; F4: cirrosi).

Sono stati condotti molti studi per valutare la performance dell'elastografia nel classificare il grado di fibrosi e diagnosticare la presenza di cirrosi sia nei pazienti con epatiti virali che non e tutti concordano sull'affidabilità di tale metodica soprattutto nell'escludere la presenza di cirrosi piuttosto che nel confermarla (valore predittivo negativo del 96% e positivo del 74%).¹⁰³ Sono stati proposti differenti cut-off per indicare il grado di fibrosi in base alla specifica eziologia, tuttavia va tenuto conto del fatto che tali valori sono stati definiti in popolazioni diverse attraverso curve ROC e che quindi possano esserci differenze nei cut-off proposti dovute alla diversa prevalenza di fibrosi e cirrosi nelle popolazioni analizzate (bias).

Alla luce di quanto detto in questo e nei precedenti capitoli, si può concludere che per ottenere una corretta ed attendibile interpretazione dei risultati del FibroScan, come espresso dalle linee guidaEASL-ALEH⁹⁹, dovrebbero essere rispettate e considerate le seguenti condizioni:

- IQR/M < 30%
- transaminasi sieriche <5 x ULN
- BMI (utilizzare una sonda XL se BMI > 30 kg/m² o se la distanza cute-capsula di Glisson è > 25mm)
- assenza di colestasi extra-epatica

- assenza di scompenso cardiaco destro o altre cause di congestione epatica
- assenza di eccessivo consumo alcolico

3.6 Applicazione nei pazienti con CBP

I dati a disposizione riguardo l'uso di metodi non invasivi per la valutazione della fibrosi epatica nelle patologie colestatiche sono più limitati rispetto a quelli sulle patologie virali e metaboliche. Questo è dovuto al fatto che sono più rare e che spesso, negli stessi gruppi di studio, vengono arruolati pazienti con differenti malattie e ciò determina una riduzione delle evidenze patologia-specifiche sulla performance di tali strumenti. Nel caso della colangite biliare primitiva, nonostante le caratteristiche istologiche non siano considerate necessarie per la diagnosi, la valutazione dello stadio è utile sia per motivi prognostici che terapeutici: i pazienti con patologia in stadio avanzato hanno, infatti, una ridotta sopravvivenza rispetto a quelli con malattia più precoce e questi ultimi rispondono meglio alla terapia con UDCA rispetto ai primi. In caso di CBP avanzata, inoltre, è indicata la sorveglianza per l'insorgenza del carcinoma epatocellulare.²⁴

Vari studi hanno dimostrato l'utilità del FibroScan nella CBP sia per valutare il grado di fibrosi epatica che per monitorare la sua progressione, considerata la cronicità della patologia. Nello studio condotto da Gómez-Dominguez et al.⁰⁵, un gruppo di 80 pazienti con diagnosi di CBP è stato valutato e seguito nel tempo mediante FibroScan e in 55 di questi è stata anche effettuata una biopsia epatica, il cui reperto è stato classificato utilizzando i sistemi di Scheuer e METAVIR. I valori ottenuti dai due esami sono stati messi a confronto ed è emerso che, nella maggior parte dei casi, i valori medi di LSM correlavano con la severità del quadro istologico.

Un secondo studio, di Corpechot et al.²⁵, ha analizzato il potenziale ruolo dell'elastografia per la valutazione dello stadio di fibrosi e della progressione della CBP in una coorte di 103 pazienti, tutti con diagnosi di CBP ed in trattamento con UDCA (in monoterapia o in combinazione con corticosteroidi o micofenolato), in follow-up per 3 anni. Si è riscontrata una migliore performance del FibroScan nella diagnosi di gradi avanzati di fibrosi o cirrosi (F3/F4), con una sensibilità ed una specificità superiori al 90%, a dispetto di una scarsa sensibilità per stadi di fibrosi lieve o moderata (F1/F2), nonostante alto valore predittivo positivo e specificità. Inoltre i pazienti senza cirrosi mantenevano livelli costanti di LSM nel tempo, con un tasso molto basso o addirittura

assente di progressione istologica della patologia, a differenza di un significativo incremento dei valori nei pazienti cirrotici. Tale risultato suggerirebbe che un peggioramento del danno epatico è riscontrabile con maggior probabilità quando la cirrosi è ormai sviluppata. Secondo questo studio, una possibile spiegazione si potrebbe trovare interpretando la cirrosi non come una condizione definitiva, statica, di stadio finale di malattia, ma come un processo dinamico e plastico che evolve continuamente: modifiche architetturali, shunt vascolari, rigenerazione cellulare, modificazioni della matrice extracellulare e fibrosi cicatriziale sono i principali eventi che contraddistinguono lo sviluppo di questa a partire dalla fibrosi. E' stato anche visto che l'incremento del valore di LSM costituisce un fattore prognostico indipendente nei pazienti con CBP: le sue variazioni nel tempo, infatti, correlavano con il rischio di scompenso epatico, trapianto e morte, a prescindere dai valori basali di bilirubina e dalla risposta biochimica al trattamento. In particolare, Corpechot et al.²⁵ in questo studio hanno definito un cut-off di 9.6 KPa, oltre il quale il rischio di tali eventi aumenta fino a 5 volte rispetto a chi presenta valori di LSM inferiori ad esso. Un dato interessante emerso, a tal proposito, riguarda la correlazione tra l'incremento annuo dei valori di LSM e l'incidenza di eventi avversi: una progressione superiore a 2,1 KPa/anno è stata associata ad un' incidenza del 58% di eventi avversi durante il follow-up.

Alla luce dei risultati di questi studi, si può constatare che il monitoraggio della stiffness epatica, tramite FibroScan, nei pazienti con CBP, soprattutto negli stadi avanzati, fornisce dati prognostici di maggior rilievo rispetto agli standard marker sierici utilizzati. Il valore assoluto di tali risultati e, in particolare, il loro aumento nel tempo permette di predire l'outcome dei pazienti, in particolare di quelli a più alto rischio di progressione di patologia.²⁵

CAPITOLO 4

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Lo scopo primario di questo studio è quello di valutare l'andamento e l'eventuale progressione o regressione della fibrosi epatica misurata mediante FibroScan nei pazienti con colangite biliare primitiva.

Obiettivi secondari sono valutare:

- i principali fattori che condizionano il decorso della fibrosi

- il rapporto tra i livelli di stiffness e la prognosi dei pazienti con CBP, in particolare in relazione alla risposta terapeutica

- il ruolo che una metodica non invasiva come l'elastografia epatica possa ricoprire nella gestione a lungo termine di questi pazienti

CAPITOLO 5

MATERIALI E METODI

5.1 Pazienti

Nel periodo da settembre 2016 a maggio 2020 venivano reclutati in modo retrospettivo 89 pazienti giunti presso la Clinica di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona.

I criteri di inclusione prevedono una diagnosi di colangite biliare primitiva con o senza caratteristiche di autoimmunità secondo le linee guida EASL (European Association for the Study of the Liver) e AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)²:

- 1) Persistente aumento (> 6 mesi) dei livelli sierici di fosfatasi alcalina (ALP) in pazienti con un'ecografia addominale nella norma;
- 2) Positività agli anticorpi antimitocondrio (AMA) (con un titolo $\geq 1:40$) o agli anticorpi antinucleo (ANA);
- 3) Dato istologico di una colangite ostruttiva non suppurativa che coinvolge i dotti di piccolo e medio calibro.

Durante la visita venivano valutate: le caratteristiche del paziente, incluse eventuali malattie associate, gli esami ematochimici, la presenza di autoanticorpi e di un'eventuale istologia epatica, l'imaging addominale, l'elastometria epatica, i sintomi, la qualità della vita e la risposta alle terapie in atto.

Per la valutazione della stiffness, veniva utilizzata l'elastografia epatica (FibroScan) e venivano analizzati i livelli di stiffness al tempo 0 (prima misurazione effettuata) e al tempo 1 (ultima misurazione effettuata), se disponibile.

5.2 *Analisi statistica*

L'analisi di correlazione tra le variabili è stata eseguita mediante matrice di correlazione con *Rho di Spearman*, utilizzando il software Graph Pad Prism ver.8. Le analisi di regressione logistica binaria e lineare sono state condotte utilizzando il software SPSS ver. 25

CAPITOLO 6

RISULTATI

6.1 Caratteristiche cliniche della popolazione

Come mostrato nella *tabella 1*, la popolazione analizzata per il presente studio si componeva di 89 pazienti, di cui 74 femmine (83%) e 15 maschi (17%). L'età media era di 64 anni, in un range compreso tra 29 e 86 anni; l'età media nei pazienti di sesso maschile era di 67 anni, in un range tra 38 e 85 anni, e di 63 anni nelle pazienti di sesso femminile, in un range tra 29-86 anni.

Veniva riportata l'età alla diagnosi di 78 pazienti, di cui 66 femmine e 12 maschi e l'età media corrispondeva a 54 anni per la popolazione totale, 54 anni per la popolazione femminile e 58 anni per la popolazione maschile.

All'anamnesi veniva riferita familiarità per CBP e patologie autoimmunitarie da 15 pazienti (17% della popolazione generale).

Si riscontravano malattie associate (Sindrome di Sjögren, fenomeno di Raynaud, sclerosi sistemica, LES, sindrome CREST, artrite reumatoide, tiroidite autoimmune, fibromialgia, vitiligine, anemia autoimmune) nel 55% dei casi, pari a 49 pazienti; il 12% erano maschi (6 soggetti) ed il restante 88% erano femmine (43 soggetti).

Veniva calcolato il BMI su 83 pazienti al momento della prima visita e durante il follow-up e si rilevavano (*tabella 1*):

- 50 soggetti normopeso (BMI 18.5-24.9 kg/m²), pari al 56% della popolazione in studio, di cui 8 maschi (16 %) e 42 femmine (84 %);

-4 soggetti sottopeso (BMI < 18.5 kg/m²), pari al 4% della popolazione totale, di cui 1 maschio (25%) e 3 femmine (75%);

-20 soggetti sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²), pari al 22% della popolazione, di cui 4 maschi (20%) e 16 femmine (80%);

-9 soggetti con un'obesità di primo grado (BMI 30-34 kg/m²), pari al 10 % della popolazione in esame, di cui 1 maschio (11%) e 8 femmine (89%).

Veniva confermata con una biopsia epatica una colangite biliare primitiva con carattere di autoimmunità (CBP-EAI) in 18 pazienti (20% della popolazione totale), di cui 6 maschi (33%) e 12 femmine (67%).

Il 12% circa dei pazienti necessitava di terapia per la gestione del prurito e si ricorreva a colestiramina/rifampicina. Tra questi soggetti, due riferivano punteggio VAS pari a 10.

Si riscontrava presenza di cirrosi nel 26% dei casi (23 pazienti), di cui il 26% risultavano maschi (6 pazienti) ed il 74% femmine (17 pazienti).

Il 9% dei pazienti (8 soggetti) veniva sottoposto a trapianto epatico, di cui 2 maschi e 6 femmine, e 2 pazienti risultavano, al momento dello studio, in lista per trapianto.

Degli 89 pazienti studiati, in 4 si verificava il decesso (4% della popolazione in studio), 2 maschi e 2 femmine: una paziente era deceduta per carcinoma pancreatico e gli altri tre erano pazienti cirrotici, di cui però non si avevano informazioni sullo specifico motivo della morte.

6.2 Caratteristiche laboratoristiche della popolazione

Le caratteristiche sierologiche riscontrate alla visita erano così delineate:

-32 pazienti (36% della popolazione generale) presentavano positività solo agli AMA, di cui 6 maschi (19%) e 26 femmine (81%);

-22 pazienti (25% della popolazione in studio) risultavano positivi solo agli ANA, di cui 4 maschi (18%) e 18 femmine (82%);

-21 pazienti (24% del totale) presentavano positività ad entrambi, di cui 1 maschio (5%) e 20 femmine (95%);

-11 pazienti (12 % della popolazione) risultavano negativi per questi autoanticorpi, di cui 3 maschi (27%) ed 8 femmine (73%);

-in 3 casi non veniva eseguito il profilo sierologico, di cui due deceduti e di uno i dati non erano disponibili.

In 50 pazienti si poteva valutare il valore di fosfatasi alcalina (ALP) alla diagnosi e il 78% di questi presentavano livelli $> 1.5 \times \text{ULN}$, con una media di $3.8 \times \text{ULN}$.

6.3 Analisi della terapia

Il 95% dei pazienti, pari a 85 individui, era in terapia con UDCA, di cui 13 maschi (15%) e 72 femmine (85%). Solo 3 pazienti (3% della popolazione generale) non la ricevevano, per le seguenti motivazioni: una paziente aveva presentato una reazione idiosincrasica, una era risultata intollerante manifestando diarrea ed il terzo veniva sottoposto a trapianto. In 1 caso non veniva riportato questo dato, in quanto il paziente era seguito nell'ospedale di un'altra città.

Si riscontrava risposta alla terapia (definita con $\text{ALP} < 1.5 \times \text{ULN}$ a 12 mesi) nel 62% dei casi, corrispondente a 53 pazienti, di cui 48 femmine (91% dei *responder*) e 5 maschi (restante 9%). I pazienti *inadequate responder* erano 30, pari al 35% dei pazienti in trattamento, di cui 8 maschi (27%) e 22 femmine (73%). Due pazienti erano ancora in corso di valutazione al momento dello studio (non erano trascorsi i 12 mesi necessari).

In 3 pazienti (10% degli *inadequate responder* ad UDCA) veniva aggiunto acido obeticolico (Ocaliva, OCA) come terapia di seconda linea ed erano tutte di sesso femminile. Di queste, una rispondeva completamente ($\text{ALP} < 1.5 \times \text{ULN}$), mentre nelle altre due, pur non avendo una risposta completa, i valori di ALP risultavano $1,7 \times \text{ULN}$ e in entrambi i casi si era verificata una lieve riduzione nel tempo, partendo da $\text{ALP} 1.8$ e $2 \times \text{ULN}$. In una paziente, data l'intolleranza all'UDCA, veniva impostata terapia solo con acido obeticolico, con buona risposta al trattamento.

In 10 pazienti (33% degli *inadequate responder* ad UDCA), di cui 2 maschi e 8 femmine, veniva iniziata una duplice terapia con bezafibrato. La risposta si otteneva nell' 80% dei soggetti (entrambi i maschi e il 75% delle femmine rispondevano).

In 3 pazienti, tutte di sesso femminile, veniva impostata una triplice terapia con UDCA, OCA e bezafibrato, ottenendo una risposta in due di esse (67% dei pazienti). L'unica paziente con risposta inadeguata presentava ALP pari a 2.1 x ULN.

6.4 Valutazione della fibrosi epatica nella popolazione mediante FibroScan

Il FibroScan (*tabella 4*) veniva eseguito per la prima volta in 72 soggetti (indicato come tempo T0), pari all' 81% della popolazione totale in esame, e ripetuto periodicamente durante il follow-up in 47 di essi (la misurazione più recente veniva indicata come T1), pari al 53% della popolazione generale, nonché al 65% di coloro con valori anche al T0.

L'intervallo di tempo medio trascorso tra la prima e l'ultima misurazione era pari a 51 mesi (4 anni e 3 mesi).

Il valore medio al T0 era pari a 10.2 KPa (DS 11.1), con una differenza tra maschi (14% della popolazione analizzata al T0) e femmine (86% della stessa popolazione), risultando rispettivamente di 16.2 KPa (DS 9.3) e 9.3 KPa (DS 11.1). Il valore medio al T1 era di 10.8 KPa (DS 11.9), distinguendo un valore di 12.2 KPa (DS 12.7) nei maschi (15% dei soggetti valutati al T1) e di 10.6 KPa (DS 11.9) nelle femmine (85%).

In 26 soggetti, pari al 55% di quelli valutati al T1, si osservava un aumento dei valori di LSM, in media di 5.5 KPa; in 20 pazienti (43%) si evidenziava una riduzione dei valori di stiffness, in media di 3.6 KPa e solo in 1 caso si aveva una stabilità degli stessi.

Prendendo come riferimento il cut-off di 9.6 KPa, identificato dalle linee guida EASL² come valore prognostico, la popolazione in studio è stata distinta nel gruppo con un valore di stiffness al T0 > 9.6 KPa, il 29% dei soggetti, e in quello con un valore al T0 < 9.6 KPa.

Il valore T1 risultava > 9.6 KPa in 15 pazienti (32% della popolazione valutata al T1).

6.4.1 Caratteristiche della popolazione con $T0 > 9.6$ KPa

Durante lo studio si riscontrava un valore di Fibroscan $T0 > 9.6$ KPa in 21 pazienti, di cui 17 erano femmine (81%) e 4 erano maschi (19%).

Come riassunto nella *tabella 6*, l'età media di questa popolazione era pari a 62 anni e l'età media al momento della diagnosi di CBP era di 50 anni, senza differenze di genere.

In 13 pazienti (62% di tale popolazione) si evidenziava la presenza di patologie associate, di cui 10 erano femmine. In 5 casi, pari al 24% della popolazione in esame, si diagnosticava una CBP con caratteristiche di autoimmunità (CBP-EAI).

In 6 casi si riscontrava un BMI > 24.9 kg/m², con un valore medio di 28.5 kg/m².

Il 57% dei pazienti riferiva la presenza di prurito, maggiormente riscontrato nella popolazione femminile (10 pazienti).

Si definiva un quadro di cirrosi in 12 pazienti (57%), di cui 10 erano femmine (59% della popolazione femminile in questione) e 2 maschi (50% della popolazione maschile di questa categoria).

Si osservava un valore di fosfatasi alcalina alla diagnosi > 1.5 KPa nel 52% di questa coorte, con una media di 3.8 x ULN. I valori di GGT risultavano aumentati (> 1 x ULN) alla diagnosi nel 67% dei casi. In corso di studio, invece, il 75% dei pazienti aveva valori di ALP < 1.5 x ULN, indicando una risposta alla terapia. Le GGT rimanevano alterate nel 57% dei casi. Si valutava il dosaggio medio anche di bilirubina, albumina e piastrine durante lo studio, pari rispettivamente a 1.4 mg/dl, 3.9 g/dl e 165000/mm³. La bilirubina risultava aumentata (> 1.2 mg/dl) in 4 pazienti. Lo studio sierologico di questi pazienti identificava: 12 pazienti (57% del totale) con positività agli AMA; 8 pazienti con positività agli ANA (38%); 4 pazienti (19%) con negatività agli autoanticorpi, tutte di sesso femminile.

Veniva impostata terapia con UDCA in 20 pazienti (una era risultata intollerante) e si otteneva una risposta nel 40% dei casi (8 pazienti), di cui 1 maschio e 7 femmine. In 5 pazienti, tutte di sesso femminile, veniva impostata terapia con acido obeticolico, ma solo 2 di queste, pari al 40%, rispondevano. In 5 pazienti (1 maschio e 4 femmine) veniva iniziata terapia con bezafibrato, con una risposta nel 100% dei casi.

6.4.2 Caratteristiche della popolazione con T0 < 9.6 KPa

Di tutti i pazienti valutati al tempo T0, il 71% presentava valori inferiori a 9.6 KPa, come mostrato nella *tabella 6*. Anche in questo caso la popolazione era a prevalenza femminile (88%).

L'età media era di 64 anni, con un'importante differenza tra il sesso maschile (72 anni) e quello femminile (63 anni). L'età media alla diagnosi, invece, era pari a 56 anni.

Quasi il 60% dei pazienti riferiva all'anamnesi patologie associate, prevalentemente tra la popolazione femminile. In 10 pazienti veniva diagnosticata con biopsia una CBP con caratteristiche di autoimmunità (CBP-EAI).

Il 61% della popolazione risultava normopeso.

Veniva riferito prurito da 18 pazienti, prevalentemente femmine.

Si definiva un quadro di cirrosi epatica in soli 2 pazienti.

La fosfatasi alcalina alla diagnosi risultava $> 1.5 \times \text{ULN}$ nel 43% dei casi, mentre le GGT risultavano aumentate nel 67% di essi. Al momento dello studio, si riscontravano ALP $> 1.5 \times \text{ULN}$ nel 18% dei pazienti e le GGT permanevano aumentate nel 45% dei soggetti. Si misurava il valore medio di bilirubina, albumina e piastrine con risultati pari rispettivamente a 0.7 mg/dl, 3.9 g/dl e 239000/mm³. La bilirubina risultava aumentata in soli 4 pazienti, con un valore medio di 2.17 mg/dl. Il profilo sierologico evidenziava positività agli AMA nel 65% dei pazienti, positività agli ANA nel 57% dei pazienti e negatività agli autoanticorpi in sole 3 pazienti, tutte di sesso femminile.

Si intraprendeva una terapia con UDCA in 50 casi, con una risposta nel 68% di essi. Tutti i maschi iniziavano tale terapia, ma solo il 50% rispondeva. Nelle femmine il tasso di risposta era del 70%. In 2 pazienti femmine veniva iniziato acido obeticolico, con risposta inadeguata. In 8 casi veniva impostata terapia con bezafibrato, di cui 1 maschio con risposta completa e 7 femmine con risposta del 57%.

6.4.3 Caratteristiche della popolazione con variazione dei valori di LSM

Come già descritto, è stato possibile effettuare una valutazione retrospettiva delle variazioni dei livelli di stiffness, sia al tempo T0 che al tempo T1, in 47 pazienti.

All'analisi statistica si valutavano le variabili potenzialmente correlate ($p < 0,10$) all'univariata "variazione FibroScan $\Delta(T0-T1)$ ", comprendenti: genere, AMA, ALP, G-GT (x ULN), bilirubina, PLT, risposta ad UDCA, risposta a bezafibrato. I risultati di tale analisi sono illustrati nella *tabella 10*.

6.4.4 Caratteristiche della popolazione con regressione/stabilità dei valori di LSM

Nel 43% dei pazienti valutati sia al tempo T0 che al tempo T1 mediante FibroScan si evidenziava una riduzione dei valori di LSM ed in un solo caso si osservava stabilità degli stessi, in un intervallo di tempo medio pari a 4 anni (48 mesi).

Erano tutte pazienti di sesso femminile, con età media al momento dello studio di 61 anni e alla diagnosi di 51 anni.

Il valore medio di T0 era pari a 11.3 KPa, mentre quello di T1 era di 7.9 KPa. La differenza media, indicata come ΔT (T1-T0), risultava essere di 3.4 KPa. In questa popolazione, si riscontravano valori T0 > 9.6 KPa nel 35% dei casi (7 pazienti) e di queste, 5 scendevano a valori di LSM al T1 inferiori al cut-off.

Il 67% delle pazienti (14 casi) riferiva la presenza di patologie associate; in 6 pazienti (28% del totale) si diagnosticava una CBP con caratteristiche di autoimmunità (CBP-EAI).

Il 67% delle pazienti risultava normopeso.

Il 57% delle pazienti (12 casi) riferiva presenza di prurito, misurata mediante VAS.

In 3 pazienti, pari al 14% del totale, veniva riscontrata presenza di cirrosi.

Al momento della diagnosi si otteneva un valore di ALP > a 1.5 x ULN in 11 pazienti, con una media di 4.3 x ULN; il valore di GGT risultava aumentato alla diagnosi in 16 pazienti. Solo 1 paziente, poi, permaneva con ALP > 1.5 x ULN, mentre le GGT restavano alterate in 7 casi. Il valore medio di bilirubina si attestava a 0.6 mg/dl; quello di albumina era di 3.9 g/dl; le piastrine risultavano 242000/mm³. Lo studio sierologico delle pazienti mostrava: 12 casi di positività agli AMA (57% della popolazione); 11 casi di positività agli ANA (52% del totale); 3 soli casi di negatività agli autoanticorpi (14%).

In tutte le pazienti veniva iniziata terapia con UDCA e nel 71% dei casi, pari a 15 soggetti, si otteneva una risposta. Una paziente veniva trattata con Ocaliva e mostrava risposta ad esso e 4 pazienti assumevano bezafibrato, con un 100% di risposta anche in questo caso. Il 95% delle pazienti, quindi, mostrava una risposta alla terapia: solo 1 di esse non rispondeva, ma i valori di ALP si attestavano a 1.67 x ULN.

Nelle 5 pazienti che mostravano una regressione di LSM da valori maggiori di 9.6 KPa a valori inferiori si riscontrava risposta alla terapia (4 rispondevano ad UDCA, 1 rispondeva a duplice terapia con UDCA e bezafibrato).

Su questa coorte di pazienti è stata condotta un'analisi statistica per la valutazione delle variabili potenzialmente correlate ($p < 0,10$) all'univariata "stabilità/miglioramento FibroScan", comprendendo: genere, concentrazione della bilirubina, concentrazione delle piastrine e terapia con acido obetico. È emerso che le variabili indipendentemente associate all'outcome "stabilità/miglioramento FibroScan" sono due: il genere femminile e il livello di piastrine. Entrambi, infatti, correlano con una maggiore probabilità di regressione dei livelli di LSM nel tempo, con un OR rispettivamente di 13 e 1.01. La

variabile "terapia con OCA" non è stata inserita, in quanto la scelta di intraprendere questo trattamento è eventualmente successiva alla progressione di malattia. I risultati di tale analisi sono mostrati nella *tabella 9*.

6.4.5 Caratteristiche della popolazione con progressione dei valori di LSM

Dallo studio emergevano 26 casi di incremento dei valori di LSM, con una differenza media, indicata come ΔT (T1-T0), pari a 5.5 KPa. L'intervallo di tempo medio in cui si verificava tale progressione era di 53 mesi.

Di questi pazienti, 19 erano femmine (73% del totale) e l'età media della popolazione alla diagnosi era di 52 anni. L'età media in corso di studio era pari a 64 anni.

Il valore medio T0 in questi soggetti era di 7.7 KPa e quello al T1 era di 13.2 KPa. In 6 pazienti, pari al 23% di questa popolazione, risultava un valore T0 > 9.6 KPa. Tra quelli con T0 inferiore al cut-off, invece, il 35% (7 pazienti) progrediva fino a superare 9.6 KPa.

Nel 50% dei casi venivano riferite all'anamnesi patologie associate; in 4 pazienti, pari al 15% del totale, veniva diagnosticata una CBP con caratteri di autoimmunità.

In 10 pazienti si otteneva un BMI >24,9 kg/m², con un valore medio di 29,9 kg/m².

Il 46% della popolazione (12 soggetti) riferiva di soffrire di prurito.

In 5 casi (19%) veniva identificato un quadro di cirrosi epatica.

Nel 50% dei pazienti si riscontrava un valore di ALP alla diagnosi > 1.5 x ULN, con una media di 3.7 x ULN. Le GGT alla diagnosi risultavano aumentate nel 69% dei pazienti. In corso di studio, il 38% pazienti manteneva valori di ALP > 1.5 x ULN e le GGT risultavano alterate nel 73% dei soggetti. Il livello medio di bilirubina si attestava intorno a 1.2 mg/dl, quello di albumina intorno a 3.9 g/dl e le piastrine erano in media di 188000/mm³. Il profilo sierologico di questi pazienti era così delineato: l'81% di essi (21

soggetti) presentava positività agli AMA; il 42% (11 casi) era positivo agli ANA; in 2 soli pazienti non venivano identificati autoanticorpi.

In tutti i pazienti veniva intrapresa terapia di prima linea con UDCA, ottenendo una risposta solo in 10 di essi, pari al 38% del totale. In 5 pazienti veniva intrapresa terapia di seconda linea con acido obeticolico, ma in nessuno di essi si aveva una risposta adeguata.

In 9 pazienti veniva indicata la somministrazione di bezafibrato, come terapia di seconda o terza linea, e nel 67% di essi (6 casi) si raggiungeva una risposta.

Dei pazienti che passavano da valori al T0 inferiori al cut-off di 9.6 KPa a valori al T1 superiori, si registravano 3 pazienti *responder* ad UDCA, 2 pazienti *responder* a UDCA e bezafibrato, 1 *inadequate responder* ad UDCA e bezafibrato ed 1 *inadequate responder* a triplice terapia.

6.4.6 Valutazione del FibroScan in relazione alla terapia e alla risposta

Si voleva analizzare l'andamento della fibrosi epatica in relazione alla terapia impostata, alla risposta ad essa e all'eventuale necessità di trattamenti aggiuntivi (*tabella 8*). Da questi dati emergeva che:

-tra i *responder* ad UDCA valutati sia al T0 che al T1, il 60% mostrava una regressione della stiffness, con 4 pazienti che passavano da $T0 > 9.6$ KPa a $T1 < 9.6$ KPa; il restante 40% mostrava una progressione, ma solo 3 pazienti passavano da $T0 < 9.6$ KPa a $T1 > 9.6$ KPa

- nei pazienti *inadequate responder* ad UDCA e in terapia con OCA (3), il 67% mostrava una progressione della LSM e il 33% regrediva (unica paziente con risposta completa alla duplice terapia); sia il T0 che il T1 erano > 9.6 KPa nel 67% dei casi

-nei pazienti in duplice terapia con bezafibrato (10), il 60% presentava progressione della LSM e la metà di questi passavano da $T0 < 9.6$ KPa a $T1 > 9.6$ KPa, di cui uno con risposta inadeguata alla terapia; il restante 40% regrediva e tutti questi rispondevano alla terapia.

-tutti i pazienti in triplice terapia progredivano e i valori al T1 erano tutti superiori a 9.6 KPa. Il tasso di risposta alla terapia era del 67%. Da sottolineare in questi pazienti che l'età media alla diagnosi era di 38 anni, inferiore rispetto a tutte le altre popolazioni.

CAPITOLO 7

TABELLE

Tabella 1: Caratteristiche pazienti in studio

CARATTERISTICHE	Popolazione totale	Maschi	Femmine
Numero pazienti	89	15 (17%)	74 (83%)
Età media (anni)	64	67	63
Range	(29-86)	(38-85)	(29-86)
Età media alla diagnosi (anni)	54	58	54
BMI < 18,5 kg/m ²	4 (4%)	1 (25%)	3 (75%)
BMI 18,5-24,9 kg/m ²	50 (56%)	8 (16%)	42 (84%)
BMI 25-29,9 kg/m ²	20 (22%)	4 (20%)	16 (80%)
BMI 30-34,9 kg/m ²	9 (10%)	1 (11%)	8 (89%)
Malattie associate	49 (55%)	6 (12%)	43 (84%)
CBP-EAI	18 (20%)	6 (33%)	12 (67%)
Prurito	33 (37%)	4 (12%)	29 (88%)
Cirrosi	23 (26%)	6 (23%)	17 (77%)
OLT	8 (9%)	2 (25%)	6 (75%)
Decesso	4 (4%)	2 (50%)	2 (50%)

Il numero totale di pazienti è 89, di cui 15 maschi e 74 femmine, con un'età media rispettivamente di 64, 67 e 63 anni e il range che va da 29 a 86 anni. L'età media alla diagnosi è 54 anni. I pazienti normopeso (BMI 18.5-24.9 kg/m²) sono il 56%; quelli sottopeso (BMI < 18.5 kg/m²) sono il 4%; quelli sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) sono il 22%; i pazienti con un'obesità di primo livello (BMI 30-34.9 kg/m²) sono il 10%. Il 55% dei pazienti presenta le malattie associate descritte dalle linee guida EASL 2017². Si pone diagnosi di CBP con caratteristiche di autoimmunità (CBP-EAI) nel 20% dei pazienti (67% femmine). Nel 37% della popolazione si riscontra prurito. Il 26% dei pazienti è cirrotico, di cui il 23% sono maschi e il 77% sono femmine. I pazienti trapiantati sono il 9% e i decessi sono il 4%.

Tabella 2: Profilo sierologico dei pazienti

CARATTERISTICHE	Popolazione totale	Maschi (% sul totale dei maschi)	Femmine (% sul totale delle femmine)
AMA positivi	32 (36%)	6 (40%)	26 (35%)
ANA positivi	22 (25%)	4 (27%)	18 (24%)
AMA e ANA positivi	21 (24%)	1 (7%)	20 (27%)
Ab negativi	11 (12%)	3 (20%)	8 (11%)

Il 36% della popolazione è positiva agli AMA e il 25% lo è agli ANA. Il 24% dei pazienti presenta positività sia agli AMA che agli ANA, mentre nel 12% dei casi non sono presenti questi autoanticorpi.

Tabella 3: Analisi della terapia e della risposta

CARATTERISTICHE	Popolazione totale	Responder	Inadequate responder	In corso di valutazione
UDCA	85 (95%)	53 (62%)	30 (35%)	2 (2%)
UDCA e OCA	3 (10%)	1 (33%)	2 (67%)	0
UDCA e BEZAFIBRATO	10 (33%)	8 (80%)	2 (20%)	0
UDCA, OCA e BEZAFIBRATO	3 (10%)	2 (67%)	1 (33%)	0

Il 95% della popolazione analizzata viene avviata a terapia con UDCA e si ottiene risposta nel 62% di essa. Il 35% mostra risposta inadeguata, mentre il 2% è in corso di valutazione al momento dello studio. Nel 10% degli *inadequate responder* all'UDCA, viene aggiunto acido obeticolico, ottenendo risposta completa in 1 caso. Nel 33% degli *inadequate responder* ad UDCA viene, invece, aggiunto bezafibrato come seconda terapia, con una risposta completa nell'80% dei casi. In 3 pazienti, pari al 10% degli *inadequate responder* ad UDCA, si avvia una triplice terapia con UDCA, OCA e bezafibrato, ottenendo una risposta nel 67% di questi.

Tabella 4: FibroScan

CARATTERISTICHE	Numero pazienti	Media (Kpa)	DS (Kpa)	Range (Kpa)	Valori > 9,6 Kpa
T0	72	10,2	11,1	3,5-72	21 (29%)
MASCHI	10	16,2	9,3	5,2-54,7	4 (40%)
FEMMINE	62	9,3	11,1	3,5-72	17 (27%)
T1	47	10,8	11,9	3,7-75	15 (32%)
MASCHI	7	12,2	12,7	6,6-21,6	3 (43%)
FEMMINE	40	10,6	11,9	3,7-75	12 (30%)

Si esegue il FibroScan (T0) in un totale di 72 pazienti, pari all'81% della popolazione generale, di cui 10 pazienti maschi e 62 femmine. Il valore T0 medio calcolato è pari a 10,2 KPa (range 3.5-72 KPa; DS 11.1 KPa), distinto in 16.2 KPa nei maschi (range 5.2-54.7; DS 9.3 KPa) e 9.3 KPa nelle femmine (range 3.5-72 KPa; DS 11.1). Il 29% presenta valori T0 > 9.6 KPa, di cui 4 maschi (pari al 40% del totale dei maschi valutati al T0) e 17 femmine (pari al 27% delle femmine valutate al T0). In 47 pazienti (pari al 65% della popolazione valutata anche al T0) si valuta l'ultimo valore di LSM acquisito (T1). Il 15% sono maschi e l'85% femmine. I valori medi ottenuti sono di 10.8 KPa nella popolazione totale (range 3.7-75 KPa; DS 11.9 KPa), 12.2 KPa nella popolazione maschile (range 6.6-21.6 KPa; DS 12.7 KPa) e 10.6 KPa nella popolazione femminile (range 3.7-75 KPa; DS 11.9 KPa). Il 32% presenta valori al T1 > 9.6 KPa, di cui 3 maschi (pari al 43% della popolazione maschile valutata al T1) e 12 femmine (pari al 30% della popolazione femminile valutata al T1).

Tabella 5: *Variazione FibroScan*

CARATTERISTICHE	T1 > T0	T1 < T0	ΔT medio (mesi)
Popolazione totale	26	21	51
Maschi (% sul totale dei maschi al T1)	7 (100%)	0	57
Femmine (% sul totale delle femmine al T1)	19 (48%)	21 (53%)	50
T0 > 9,6 Kpa	6 (23%)	7 (33%)	

In un intervallo di tempo medio di 51 mesi, 26 pazienti presentano una progressione della LSM, di cui 7 maschi (pari al 100% dei maschi valutati al T1) e 19 femmine (48% delle femmine valutate al T1). Il 23% di questi presentano un T0 > 9.6 KPa. In 21 pazienti si riscontra una regressione o stabilità della LSM nello stesso arco di tempo e sono tutte pazienti femmine (100%). Di queste, il 33% presenta valori iniziali T0 > 9.6 KPa.

Tabella 6: Caratteristiche popolazione con T0 > 9.6 KPa e < 9.6 KPa

CARATTERISTICHE	T0 < 9,6 Kpa	T0 > 9,6 Kpa
Numero pazienti	51	21
Età media	64 anni	62 anni
Età media alla diagnosi	56 anni	50 anni
ALP alla diagnosi (1,5 x ULN)	22 (43%)	11 (52%)
GGT alla diagnosi (> 1 x ULN)	34 (67%)	14 (67%)
Patologie associate	30 (59%)	13 (62%)
BMI > 24,9 kg/m²	18 (35%)	6 (29%)
Presenza prurito	18 (35%)	12 (57%)
CBP-EAI	10 (20%)	5 (24%)
Cirrosi	2 (4%)	12 (57%)
AMA positivi	33 (65%)	12 (57%)
ANA positivi	29 (57%)	8 (38%)
Ab negativi	3 (6%)	4 (19%)
ALP (> 1.5 x ULN)	9 (18%)	6 (29%)
GGT (> 1 x ULN)	23 (45%)	12 (57%)
Bilirubina	0,7	1,4
PLT (x 103)	239	165
Albumina	3,9	3,9
UDCA	50	20
Risposta ad UDCA	34 (68%)	8 (40%)
OCA	2	5
Risposta ad OCA	0	2 (40%)
Bezafibrato	8	5
Risposta a bezafibrato	5 (63%)	5 (100%)

La tabella confronta le caratteristiche cliniche (età media in corso di studio e alla diagnosi; BMI; presenza di patologie associate, prurito, cirrosi, CBP-EAI), di laboratorio (profilo sierologico e marker di funzionalità epatica) e gli iter terapeutici con le rispettive risposte nella popolazione con valori di FibroScan al T0 minori di 9.6 KPa (51 pazienti) rispetto a quella con valori T0 maggiori di 9.6 KPa (21 pazienti).

Tabella 7: Caratteristiche popolazioni con variazione FibroScan

CARATTERISTICHE	Regressione/stabilità FibroScan	Progressione FibroScan
Numero pazienti	21	26
Valore medio T0 (Kpa)	11,3	7,7
Valore medio T1 (Kpa)	7,9	13,2
ΔT medio (Kpa)	3,4	5,5
ΔT medio (mesi)	48	53
Femmine	21 (100%)	19 (73%)
Età (media)	61 anni	64 anni
Età alla diagnosi (media)	51 anni	52 anni
ALP alla diagnosi ($> 1.5 \times \text{ULN}$)	11 (52%)	13 (50%)
GGT alla diagnosi ($> 1 \times \text{ULN}$)	16 (76%)	18 (69%)
Patologie associate	14 (67%)	13 (50%)
BMI $> 24,9 \text{ kg/m}^2$	6 (29%)	10 (38%)
Presenza prurito	12 (57%)	12 (46%)
CBP-EAI	6 (28%)	4 (15%)
Cirrosi	3 (14%)	5 (19%)
AMA positivi	12 (57%)	21 (81%)
ANA positivi	11 (52%)	11 (42%)
Ab negativi	3 (14%)	2 (8%)
ALP ($> 1.5 \times \text{ULN}$)	1 (5%)	10 (38%)
GGT ($> 1 \times \text{ULN}$)	7 (33%)	19 (73%)
Bilirubina (mg/dl)	0,6	1,2
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	242	188
Albumina (g/dl)	3,9	3,9
UDCA	21	26
Risposta ad UDCA	15 (71%)	10 (38%)
OCA	1	5
Risposta ad OCA	1 (100%)	0 (0%)
Bezafibrato	4	9
Risposta a bezafibrato	4 (100%)	6 (67%)

La tabella confronta le caratteristiche cliniche (genere; età; BMI; presenza di patologie associate, prurito, CBP-EAI, cirrosi), di laboratorio (profilo sierologico e marker di funzionalità epatica), della fibrosi epatica misurata mediante FibroScan e la risposta terapeutica nella popolazione che mostra una stabilità o regressione della stiffness epatica nel tempo rispetto a quella che presenta una progressione della stessa.

Tabella 8: Analisi del FibroScan in relazione alla terapia

CARATTERISTICHE	UDCA (responder)	UDCA e OCA	UDCA e BEZAFIBRATO	UDCA, OCA e BEZAFIBRATO
Numero pazienti	53	3	10	3
Età media	66 anni	66 anni	54 anni	48 anni
Età alla diagnosi (media)	56 anni	51 anni	41 anni	38 anni
Valore medio T0 (Kpa)	8	29,4	9,5	9,7
Valore medio T1 (Kpa)	6,7	22,2	10,5	35,4
ΔT medio (KPa)	2.5	9.8	2.9	25.6
T0 > 9,6 Kpa	8(19%)	2 (67%)	3 (30%)	2 (67%)
T1 > 9,6 Kpa	3 (12%)	2 (67%)	5 (50%)	3 (100%)
Progressione LSM (T0 < 9,6 KPa→T1 > 9,6 Kpa)	10 (3)	2 (0)	6 (3)	3 (1)
Regressione LSM (T0 > 9,6 Kpa→T1 < 9,6 Kpa)	15 (4)	1 (0)	4 (1)	0

Il 19% dei *responder* ad UDCA ha T0 > 9.6 KPa e il 12% di questi ha T1 > 9.6 KPa. In 10 pazienti si ha una progressione della LSM, con 3 pazienti che passano da valori inferiori a 9.6 KPa a valori superiori. In 15 pazienti si ha una regressione della LSM, con 4 pazienti che vanno da valori superiori a 9.6 KPa a valori inferiori. I pazienti in duplice terapia con UDCA e OCA sono 3 e il 67% dei valori al T0 e di quelli al T1 sono superiori a 9.6 KPa. In 2 pazienti si ha progressione di LSM ed in 1 regressione. I pazienti in duplice terapia con UDCA e bezafibrato sono 10, di cui il 30% al T0 e il 50% al T1 superano 9.6 KPa. In 6 pazienti si ha progressione della LSM e 3 di questi passano da T0 < 9.6KPa a T1 > 9.6 KPa. In 4 pazienti si ha regressione della LSM e 1 scende al di sotto di 9.6 KPa. Dei 3 pazienti in triplice terapia con UDCA, OCA e bezafibrato, il 67% dei valori T0 e tutti i valori T1 sono > 9.6 KPa. In tutti e tre i pazienti si ha progressione della LSM ed uno passa da valori inferiori a 9.6 KPa a valori superiori.

Tabella 9: Analisi multivariata mediante regressione logistica binaria per variabile dipendente: "stabilità/miglioramento FibroScan"

		Variabili nell'equazione					95% C.I. per EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	Inferiore	Superiore
Fase 1 ^a	PLT (x 10 ³)	,014	,005	6,798	1	,009	1,014	1,003	1,025
	Costante	-2,600	1,122	5,372	1	,020	,074		
Fase 2 ^b	Genere(1)	2,533	1,208	4,398	1	,036	12,596	1,180	134,415
	PLT (x 10 ³)	,015	,006	6,708	1	,010	1,015	1,004	1,026
	Costante	-4,927	1,719	8,215	1	,004	,007		

a. Variabili inserite nella fase 1: PLT (x 10³).

b. Variabili inserite nella fase 2: Genere.

Le variabili che risultano indipendentemente associate all'outcome (stabilità/progressione del FibroScan) sono:

- genere: quello femminile evidentemente associato a maggiore probabilità di miglioramento con un OR di 13 (IC95% 1.18-134.41)
- piastrine: maggiore il livello, più probabile il miglioramento, OR 1.01 (IC95% 1.0-1.0)

Tabella 10: Analisi multivariata mediante regressione logistica lineare per variabile dipendente: "variazione FibroScan ΔT"

		Coefficienti ^a					95,0% Intervallo di confidenza per B	
		Coefficienti non standardizzati		Coefficienti standardizzati			Limite inferiore	Limite superiore
Modello		B	Errore standard	Beta	t	Sign.		
1	(Costante)	96,737	33,922		2,852	,046	2,555	190,920
	Genere	-10,533	22,453	-,222	-,469	,663	-72,874	51,807
	AMA	-3,527	16,450	-,074	-,214	,841	-49,200	42,146
	ALP (x ULN)	-3,688	16,588	-,182	-,222	,835	-49,745	42,368
	GGT (x ULN)	-6,856	4,029	-,570	-1,702	,164	-18,042	4,330
	Bilirubina	-1,270	17,878	-,044	-,071	,947	-50,908	48,368
	PLT (x 10 ³)	-,098	,079	-,426	-1,242	,282	-,317	,121
	Risposta al bezafibrato	-46,403	14,921	-1,136	-3,110	,036	-87,830	-4,976

a. Variabile dipendente: deltafibrosanT0-T1

La variabile che risulta indipendentemente associata all'outcome "variazione ΔFibroScan T0-T1" è la risposta al bezafibrato: questa, infatti, si associa indipendentemente al peggioramento/stabilità del FibroScan (P=0.03; IC95% -87.8- -4.9).

CAPITOLO 8

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Lo studio presentato in questo elaborato si è concentrato sull'analisi dell'andamento della fibrosi epatica nei pazienti con CBP, valutata mediante FibroScan.

I primi risultati emersi dimostrano che, nella popolazione esaminata, il sesso maschile sembrerebbe presentare un peggior andamento rispetto a quello femminile, con una prognosi più sfavorevole.

Nella popolazione maschile al tempo T0 la media dei livelli di stiffness era pari a 16.2 KPa (DS 9.3), ben al di sopra del cut-off di 9.6 KPa, associato ad un aumento fino a 5 volte del rischio di scompenso epatico, trapianto o morte;²⁵ al contrario nella popolazione femminile la media era di 9.3 KPa (DS 11.1). Infatti, il 40% dei maschi presentava il valore al T0 > 9.6 KPa, mentre lo ritrovavamo solo nel 27% delle femmine. Tutta la popolazione maschile valutata al T1 (7 pazienti), inoltre, mostrava un aumento nel tempo dei valori di LSM, in media di 3.7 KPa; d'altro canto, tutti coloro che presentavano una regressione o stabilità di tali valori erano di sesso femminile. Quest'ultimo aspetto è emerso anche dall'analisi statistica condotta su questo studio, che ha infatti rilevato come il sesso femminile si associ ad una maggiore probabilità di miglioramento nel tempo della fibrosi epatica (OR 1.01). Ciò è in linea con quanto indicato nelle linee guida EASL secondo cui il sesso maschile correla con uno stadio di malattia più avanzato al momento della diagnosi.

In riferimento allo studio di Corpechot et al.²⁵, si sono anche analizzate e comparate le caratteristiche della popolazione con valori di LSM al T0 > di 9.6 KPa e di quella con valori al T0 < a 9.6 KPa. A dimostrazione di quanto detto in precedenza, il 57% dei pazienti della prima popolazione presentava cirrosi al momento dello studio, contro solo il 4% della seconda. Da notare poi che, nel primo gruppo, l'età media alla diagnosi era più bassa di circa 6 anni e, in particolare nei maschi, era anticipata di 9 anni circa. Questo trova conferma nello studio di Kubota et al.², secondo cui i pazienti con diagnosi di CBP effettuata in giovane età sono a maggior rischio di mortalità per cause epatiche rispetto a quelli di età superiore ai 55 anni che hanno rischio di

mortalità comparabile con quello della popolazione generale, principalmente per cause extraepatiche. Dal punto di vista laboratoristico, oltre la metà dei soggetti con $T0 > 9.6$ KPa manteneva GGT aumentate e la bilirubina risultava aumentata in questa coorte, mentre era normale nell'altra.

Nel 55% dei pazienti valutati al T1 si aveva un aumento dei valori di LSM in media di 5.5 KPa in un intervallo di tempo medio di 4 anni, che dimostra un trend in progressione della LSM. Inoltre, 7 pazienti passavano da valori T0 inferiori a 9.6 KPa a valori T1 superiori, mentre 5 pazienti scendevano da valori T0 > 9.6 KPa a valori T1 < 9.6 KPa. Tale aspetto potrebbe trovare una spiegazione nel fatto che, ad oggi, grazie ad una diagnosi sempre più precoce e ad un trattamento appropriato, è possibile rallentare l'evoluzione della fibrosi epatica nei pazienti con CBP.

Valutando eventuali differenze clinico-laboratoristiche tra la popolazione con progressione dei valori di LSM e quella con regressione, è emerso che il 57% dei pazienti con miglioramento della stiffness riferiva prurito, contro il 46% di quelli con un peggioramento della stessa: questo dato potrebbe essere d'accordo con quanto rilevato da Sherlock et al.⁷⁶, secondo cui tale manifestazione può attenuarsi con la progressione della malattia. Nel 56% dei pazienti con diagnosi di CBP-EAI si è potuto valutare l'andamento della fibrosi epatica nel tempo e, di questi, il 60% mostrava una regressione di LSM. Ciò sembrerebbe scontrarsi con quanto riportato dalle linee guida EASL dallo studio di Yang et al.³¹, secondo cui la prognosi dei pazienti con CBP con caratteristiche di autoimmunità dovrebbe essere peggiore rispetto a quelli con sola CBP, presentandosi con stadi più avanzati di fibrosi epatica. Altra differenza con la letteratura e le linee guida² riguarda la positività agli ANA, considerata un fattore prognostico negativo: nel nostro studio, infatti, risultavano in proporzione più soggetti ANA positivi tra quelli con miglioramento della fibrosi epatica (52%), rispetto a quelli con peggioramento della stessa (42%). Il motivo di tali differenze potrebbe risiedere nella ridotta numerosità del nostro campione o nella tecnica di misurazione. In ultimo, dall'analisi statistica condotta sulla popolazione con regressione/stabilità dei valori del FibroScan è emerso che la concentrazione delle piastrine risulta correlata (OR 13) al miglioramento della stiffness epatica: maggiore è il livello, più probabile è il miglioramento. Questo dato è comunque

prevedibile, poiché una delle cause di riduzione delle piastrine è la splenomegalia, manifestazione dell'ipertensione portale nei soggetti cirrotici.

Le informazioni più rilevanti ricavate da questo studio, tuttavia, riguardano la correlazione tra i dati emersi al FibroScan e l'analisi della terapia e della risposta ad essa, volendo sottolineare come valori di LSM iniziali più elevati o in progressione sembrerebbero associarsi ad una più scarsa ed inadeguata risposta alla terapia e alla necessità di ricorrere a trattamenti farmacologici aggiuntivi. A questo contribuisce anche il sesso maschile che, come espresso da Carbone et al.⁵¹, correlerebbe con uno stadio più avanzato di malattia al momento della diagnosi ed anche con una ridotta risposta alla terapia con UDCA. D'altro canto, si potrebbe ipotizzare che valori di stiffness più bassi alla diagnosi o nelle fasi iniziali di malattia possano predire con maggiore probabilità una risposta alla terapia e che la risposta stessa determini un rallentamento o una regressione della fibrosi epatica.

Nei pazienti con un peggioramento della stiffness epatica si riscontrava, infatti, un tasso più basso di risposta all'UDCA, pari solo al 38% di essi, mentre nei pazienti con regressione della stiffness emergeva un tasso di risposta alla terapia del 95% (solo una paziente risultava *inadequate responder*, ma, in monoterapia con UDCA, i suoi livelli di ALP si attestavano a 1.67 x ULN). Tra i pazienti con riduzione della stiffness epatica e risposta completa alla terapia, in 15 risultava efficace una monoterapia con UDCA, in 1 si aggiungeva acido obeticolico e in 4 bezafibrato. Questa osservazione trova riscontro in uno studio fatto da Corpechot et al.⁵¹, secondo il quale l'andamento della fibrosi epatica nei pazienti con CBP potrebbe essere un valido surrogato per valutare l'efficacia dei trattamenti intrapresi. Sempre secondo questo studio, inoltre, la somministrazione tempestiva e precoce di UDCA permette un significativo rallentamento della progressione della fibrosi epatica nella CBP, consentendo ai pazienti trattati di rimanere in uno stadio precoce di malattia epatica con una probabilità fino a 5 volte maggiore dei non trattati.

Si è, quindi, cercato di analizzare più nel dettaglio l'andamento della stiffness epatica nei pazienti distinguendoli tra chi risponde adeguatamente ad UDCA e chi invece necessita di terapie aggiuntive.

Nei pazienti *responder* ad UDCA, a dimostrazione di quanto detto, i valori medi al T0 e al T1 erano inferiori al cut-off di 9.6 KPa con T1 (media) inferiore a T0 (media), indicando una possibile tendenza alla regressione della LSM. In effetti, si riscontrava una riduzione della LSM, di 2.4 KPa in media, nel 60% dei *responder* (tra quelli valutati sia al T0 che al T1) e, tra questi, il 27% scendeva al di sotto del cut-off. L'85% dei *responder* ad UDCA, inoltre, aveva $T0 < 9.6$ KPa, che potrebbe essere interpretato come elemento predittivo di risposta alla terapia al momento della diagnosi. Nella popolazione con $T0 > 9.6$ KPa, infatti, si riscontrava una risposta all'UDCA solo nel 40% dei casi (solo 1 maschio rispondeva), mentre nei pazienti con $T0 < 9.6$ KPa il tasso di risposta all'UDCA arrivava quasi al 70%. Da notare che solo 10 pazienti tra quelli che rispondevano all'UDCA presentavano un aumento della LSM, di 2.8 KPa in media e, di questi, solo 3 superavano al T1 il cut-off di 9.6 KPa.

Nei pazienti che necessitavano di duplice terapia con acido obeticolico i valori medi di FibroScan sia al T0 che al T1 erano, invece, al di sopra del cut-off di 9.6 KPa e il 67% di questi soggetti mostrava una progressione della stiffness nel tempo di circa 2 KPa. Il 67% di questi pazienti, inoltre, presentava $T0 > 9.6$ KPa. Solo una paziente regrediva, pur mantenendosi al di sopra del cut-off, ed era anche l'unica con risposta completa alla duplice terapia attuata (UDCA e OCA).

Dei pazienti in duplice terapia con bezafibrato, il 60% aveva un aumento della LSM di 3.1 KPa in media e il 50% di questi passava da valori al T0 inferiori a 9.6 KPa a valori superiori. Va notato, però, che il restante 40% mostrava una regressione e, tra questi, 1 paziente scendeva al di sotto del cut-off.

Nei pazienti che necessitavano di una triplice terapia si riscontrava, ugualmente, un aumento dei valori di LSM di 25.6 KPa in media, con $T0 > 9.6$ KPa nel 67% di essi e in 1 caso si passava da valori inferiori a 9.6 KPa a valori superiori. Interessante sottolineare, quindi, che il 100% di questi presentavano valori al T1 > 9.6 KPa. Va notato che in questi pazienti l'età media alla diagnosi era di 38 anni, inferiore rispetto a tutte le altre popolazioni e ciò potrebbe rappresentare un ulteriore fattore prognostico negativo, come affermato nello studio di Kubota et al².

I nostri dati, quindi, appaiono in linea con quanto riportato in uno studio del 2016 da Corpechot et al.⁷⁸, secondo cui un'inadeguata risposta all'UDCA (definita come mantenimento di ALP > 1.5 x ULN dopo 12 mesi di terapia) e, di conseguenza la necessità di trattamenti aggiuntivi, possa essere associata più probabilmente a livelli più elevati di LSM e ad un peggioramento degli stessi nel tempo.

L'analisi condotta sembrerebbe così confermare che i pazienti con valori più bassi di LSM alla diagnosi o in fase iniziale di malattia mostrerebbero, con maggiore probabilità, risposta alla terapia e, allo stesso tempo, quest'ultima si potrebbe associare ad una regressione della stiffness nel tempo. Al contrario, i pazienti con valori di LSM più alti al T0 tenderebbero a rispondere meno alla terapia e a necessitare di trattamenti aggiuntivi, con un maggior rischio di progressione della fibrosi epatica nel corso del follow-up.

Nel condurre questo studio sono stati riscontrati dei limiti, tra cui uno dei principali riguarda la non disponibilità per tutti i pazienti di almeno due misurazioni effettuate mediante FibroScan nel corso del follow-up, pur essendo riusciti a valutare il trend delle misurazioni in un totale di 47 pazienti, pari al 65% della popolazione valutata anche al T0. Gli altri limiti riscontrati sono quelli intrinseci al FibroScan stesso, che è una metodica d'indagine operatore-dipendente, la cui accuratezza nei risultati può essere inficiata da molte variabili come la presenza di flogosi a livello epatico, l'alterazione dei livelli di transaminasi e degli altri indici di funzionalità epatica, l'eventuale presenza di ascite. In particolare, tra questi va considerato il tasso di sovrappeso e obesità nella popolazione, che è risultato maggiore nei soggetti con aumento della stiffness epatica e questo potrebbe aver agito da fattore confondente, esponendo al rischio di sovrastimare la reale entità della fibrosi.

CAPITOLO 9

CONCLUSIONI

Lo studio condotto ha voluto dimostrare l'importante ruolo che un esame di facile esecuzione e non invasivo qual è il FibroScan può avere nella gestione di patologie croniche e progressive del fegato come la colangite biliare primitiva. E' risultata una metodica ottimale nella sorveglianza e nel follow-up dei pazienti, consentendo l'esecuzione di misurazioni ripetute nel tempo e la valutazione dell'andamento della fibrosi epatica, in relazione anche alle scelte terapeutiche intraprese.

Dall'analisi dei nostri risultati è emerso che il valore di LSM può essere considerato come un fattore prognostico di malattia e che diversi parametri possono influenzare tali valori.

Il grado di fibrosi epatica, e quindi l'outcome della CBP, sono innanzitutto influenzati dal genere: quello maschile è associato più frequentemente a valori più elevati di LSM, ad un peggioramento degli stessi nel tempo e ad una ridotta risposta alla terapia, mentre quello femminile correla con una maggiore probabilità di regressione della fibrosi, di risposta alla terapia e di miglioramento della prognosi.

I dati più interessanti che sono emersi riguardano, però, la correlazione tra la risposta alla terapia e l'andamento della fibrosi epatica. Nei pazienti che, al momento della diagnosi, si presentano con un valore di FibroScan superiore a 9.6 KPa è più probabile riscontrare una risposta inadeguata alla terapia con UDCA e la necessità di trattamenti aggiuntivi, rispetto a chi si presenta con valori inferiori a questo cut-off. Nei pazienti *responder* a terapia, inoltre, si è potuto rilevare un rallentamento della progressione della patologia epatica, se non addirittura una regressione della stessa. Nei pazienti *inadequate responder* o con necessità di linee terapeutiche aggiuntive, invece, è risultato più probabile un peggioramento ed una progressione dei valori di LSM. In caso di duplice e triplice terapia, infatti, è più probabile riscontrare elevati livelli di LSM, al di sopra del cut-off di 9.6 KPa.

Un trattamento precoce e tempestivo gioca, quindi, un ruolo fondamentale nella limitazione del danno epatico e nel mantenimento dei pazienti in uno stadio precoce di malattia.

Alla luce di queste evidenze, quindi, si può considerare il FibroScan come un valido strumento per la valutazione dell'efficacia della terapia nei pazienti con CBP, indagando l'andamento della fibrosi epatica nel tempo, e l'entità di questa potrebbe essere utile come fattore predittivo di risposta alla terapia o di necessità di trattamenti aggiuntivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Z. M. Younossi, D. Bernstein, M. L. Shiffman et al. ; Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis; *Am J Gastroenterol* 2019; 114:48-63
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatology* 2017; 67:145-172
3. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: from ‘cirrhosis’ to ‘cholangitis’. *J Hepatol* 2015.
4. Jepsen P, Gronbaek L, Vilstrup H. Worldwide incidence of autoimmune liver disease. *Dig Dis* 2015;33:2–12
5. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, et al. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines; *Gut* March 28 2018; doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259
6. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati PM, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Sci Rep* 2016;6 25906
7. Treta Purohit, Mitchell S Cappell; Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy; *World J Hepatol* 2015 May 8; 7(7): 926-941
8. Hirschfield GM, Liu X, Xu C, Lu Y, Xie G, Lu Y, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360: 2544-2555
9. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; 34:265-272
10. Lleo A, Maroni L, Shannon G, Alpini G and Marzioni M, Role of cholangiocytes in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014 August; 34:272–284
11. Hisamoto S, Shimoda S, Harada K, Iwasaka S, Onohara S, Chong Y, et al. Hydrophobic bile acids suppress expression of AE2 in biliary epithelial cells and induce bile duct inflammation in primary biliary cholangitis, *J Autoimmun* 2016; 75:150160

12. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010; 52: 1489-1496
13. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatology* 2015; 62: S25-S37
14. Allen, K., Kim, N. D., Moon, J. O. & Copple, B. L. Upregulation of early growth response factor-1 by bile acids requires mitogen activated protein kinase signaling. *Toxicology and applied pharmacology* 2010. 243, 63–67.
15. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. *Pathol Int* 2010; 60: 167-174
16. Mells G, Pells G, Newton JL, Heneghan M, Neuberger JM, Day D, et al. The impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC National Study. *Hepatology* 2013; 58: 273-283
17. Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan Zu, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential aetiology. *Hepatology* 2008; 48: 541-549
18. S. Hohenester, RPJ Oude-Elferink, U Beuers, Primary biliary cirrhosis, *Semin Immunopathol* 2009; 31: 283-307
19. KD Lindor, ME Gershwin, R Poupon, M Kaplan, et al. Primary biliary cirrhosis, AASLD Practice Guidelines, *Hepatology* July 2009
20. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2006; 55:1795-1800
21. Prince MI, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF, Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044-1051

22. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M, Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology, 2018
23. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950–966.
24. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
25. Corpechot C, Carrat F, Pujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198–208
26. Carbone M, Sharpe SJ, Heneghan MA, Neuberger J, Hirschfield GM, Burroughs A, et al. Histological stage is relevant for risk-stratification in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62:S805.
27. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374–385.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;63:971–1004.
29. Efe C, Ozaslan E, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Sequential presentation of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:532–537
30. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296–301.
31. Yang F, Wang Q, Wang Z, Miao Q, Xiao X, Tang R, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;50:114–123.

32. Ozaslan E, Efe C, Heurgue-Berlot A, Kav T, Masi C, Purnak T, et al. Factors associated with response to therapy and outcome of patients with primary biliary cirrhosis with features of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol. Hepatol* 2014;12:863–869
33. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400–406
34. Dahlqvist G, Gaouar F, Carrat F, Meurisse S, Chazouilleres O, Poupon R, et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2017;65:152–163..
35. Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis: incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology* 2002;122:652–8.
36. Abraham SC, Kamath PS, Egtesad B, Demetris AJ, Krasinskas AM. Liver transplantation in precirrhotic biliary tract disease: Portal hypertension is frequently associated with nodular regenerative hyperplasia and obliterative portal venopathy. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1454–1461.
37. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
38. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997;26:1138–1142.
39. Trivedi PJ, Lammers WJ, van Buuren HR, Pares A, Floreani A, Janssen HL, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut* 2016;65:321–329.
40. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–943.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy: Technology appraisal guidance, 2015.

42. Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation* 2013;95:755–760.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. *EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol* 2016;64:433–485.
44. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144–1165.
45. Carbone M, Bufton S, Monaco A, Griffiths L, Jones DE, Neuberger JM. The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013;59:490–494.
46. Silveira MG, Talwalkar JA, Lindor KD, Wiesner RH. Recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:720–726.
47. Carbone M, Mells GF, Alexander GJ, et al. Calcineurin inhibitors and the IL12A locus influence risk of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:1110–1.
48. Neuberger J, Gunson B, Hubscher S, et al. Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:488–91.
49. Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, Scoazec JY, Wendum D, Conti F, et al. Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence. *J Hepatol* 2015;63:1449–1458.
50. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871–877.
51. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2013;144:560–569.

52. Kubota J, Ikeda F, Terada R, Kobashi H, Fujioka S, Okamoto R, et al. Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population. *J Gastroenterol* 2009;44:1000–1006.
53. Quarneti C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 2015;35:636–641.
54. ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR. Prognosis of ursodeoxycholic Acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2044–2050.
55. Rigopoulou EI, Davies ET, Pares A, Zachou K, Liaskos C, Bogdanos DP, et al. Prevalence and clinical significance of isotype specific antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:528–532.
56. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Antip210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118–127.
57. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, Combes B, Mills AS, Markin RS, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008;48:1549–1557.
58. Trivedi PJ, Bruns T, Cheung A, Li KK, Kittler C, Kumagi T, et al. Optimising risk stratification in primary biliary cirrhosis: AST/platelet ratio index predicts outcome independent of ursodeoxycholic acid response. *J Hepatol* 2014;60:1249–1258.
59. European Association for Study of Liver Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
60. Huet PM, Vincent C, Deslaurier J, Cote J, Matsutami S, Boileau R, et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008;135:1552–1560.

61. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130:715–720.
62. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011;55:1361–1367.
63. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2186–2194.
64. Carbone M, Sharp SJ, Flack S, Paximadas D, Spiess K, Adgey C, et al. The UKPBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2016;63:930–950.
65. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, et al. Development and validation of a scoring system to predict outcomes of patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology* 2015;149:1804–1812.
66. Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014;147:1338–1349.
67. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, Wang L, Yang YJ, Liu B, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013;58:264–272.
68. Carbone M, Neuberger JM. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J Hepatol* 2014;60:210–223
69. Hansen B, Lammers WJ, Jones D, van Buuren H, Mells GF, Carbone M. Convergence of Two Predictive Models of Risk Reduction in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 2016;62:507A.

70. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, et al. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004;41:677–683.
71. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 Suppl 1: S3-12 [PMID: 23141891 DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3]
72. Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, et al. Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: in vitro studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. *Hepatology*. 1991;14:920–6.
73. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492–1501.
74. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196–1199.
75. Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie WF. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1529–1538
76. Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674–678.
77. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631–643.
78. Corpechot C, Gaouar F, Lemoine S, Ben Belkacem K, Kemgang Fankem A, Chretien Y, et al. Relationships between biochemical response to UDCA and progression of liver stiffness as determined by Fibroscan in patients with PBC. *Hepatology* 2016;64:194A–195A.

79. C. Corpechot, O. Chazouilleres, A. Rousseau, A. LeGruyer, F. Habersetzer, P. Mathurin et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
80. Bergasa NV. Pruritus of Cholestasis. In: Carstens E, Akiyama T, editors. *Itch: Mechanisms and Treatment*. Boca Raton (FL): CRC Press, 2014: Chapter 6
81. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Saisho H. Bezafibrate treatment: a new medical approach for PBC patients? *J Gastroenterol* 2003;38:573–578.
82. Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int* 2014;34:197–203.
83. Yano K, Kato H, Morita S, Takahara O, Ishibashi H, Furukawa R. Is bezafibrate histologically effective for primary biliary cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2002;97:1075–1077.
84. Hegade VS, Khanna A, Walker LJ, Wong LL, Dyson JK, Jones DE. Longterm fenofibrate treatment in primary biliary cholangitis improves biochemistry but Not the UK-PBC risk score. *Dig Dis Sci* 2016;61: 3037–3044.
85. Jones DE, Sutcliffe K, Pairman J, Wilton K, Newton JL. An integrated care pathway improves quality of life in Primary Biliary Cirrhosis. *QJM* 2008;101:535–543.
86. Watt FE, James OFW, Jones DEJ. Patterns of autoimmunity in PBC patients and their families. *QJM* 2004;97:397–406.
87. Hollingsworth KG, Newton JL, Robinson L, Taylor R, Blamire AM, Jones DEJ. Loss of capacity to recover from acidosis in repeat exercise is strongly associated with fatigue in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53: 155–161.
88. Summerfield JA, Elias E, Hungerford GD, Nikapota VL, Dick R, Sherlock S. The biliary system in primary biliary cirrhosis. A study by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 1976;70:240–243.

89. Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135–139.
90. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile acid binding agents, opioid antagonists or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1528–1536.
91. Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H, Getachew Y, Rush AJ. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45:666–674.
92. Bergasa NV, McGee M, Ginsburg IH, Engler D. Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006;44:1317–1323.
93. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1204–1207.
94. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010;138:2348–2356.
95. Guanabens N, Monegal A, Cerda D, Muxi A, Gifre L, Peris P, et al. Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013;58:2070–2078.
96. Bahar R, Wong KA, Liu CH, Bowlus CL. Update on New Drugs and Those in Development for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Gastroenterology & Hepatology*. 2018;14(3):154-163.
97. Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK. Clinical updates in primary biliary cholangitis: Trends, epidemiology, diagnostics, and new therapeutic approaches. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):49–60. doi: 10.14218/JCTH.2019.00049.

98. European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
99. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.
100. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835–847.
101. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008;48:606–613.
102. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44: 1511–1517.
103. Bedosse P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289–93.
104. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:441–447.
105. Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy. *Hepat Mon.* 2011;11(3):157-158.
106. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968–973.
107. Julius Wilder, Keyur Patel. The clinical utility of FibroScan[®] as a noninvasive diagnostic test for liver disease. *Medical devices: Evidence and Research* 2014:7

108. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
109. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199–208.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio, innanzitutto, il Professor Marzioni che, in qualità di mio relatore, mi ha dato la possibilità di svolgere questo lavoro di tesi e di partecipare allo studio sulla colangite biliare primitiva condotto presso la Clinica di Gastroenterologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona.

Un grazie speciale va alla dottoressa Marta Mazzetti, che si è dimostrata sempre disponibile e presente, guidandomi ed aiutandomi, con professionalità e pazienza, nella raccolta dei dati, nella loro analisi e nella stesura dell'elaborato, facilitandomi di molto il lavoro in un periodo così complicato come questo dell'emergenza COVID-19. Senza di lei sarebbe stato tutto più complicato!!!

Vorrei ringraziare i miei genitori, Sauro e Danila, e mio fratello Francesco, che in questo lungo percorso di studi sono stati sempre pronti ad aiutarmi, sorreggermi, incoraggiarmi e consigliarmi, rappresentando sempre il "porto sicuro" in cui poter ritornare.

Ringrazio Gloria e Camilla, che in questi sei anni sono state molto più che delle semplici coinquiline e compagne di studio, dimostrandosi delle amiche sincere con cui condividere tanti momenti di divertimento e spensieratezza e con cui sfogarsi nei momenti di difficoltà e sconforto.

Un grazie va anche ai miei compagni di università, rivelatisi degli aiuti preziosi durante tutto il percorso di studi, nonché degli amici e "compagni di viaggio" e, spero, dei futuri colleghi.

Dico grazie, di cuore, a Laura, che, nonostante la distanza, non ha mai smesso di essere l'amica di sempre, capendo i miei stati d'animo e le mie fragilità, gioendo per i miei successi e incoraggiandomi di fronte agli ostacoli, dimostrandosi ogni volta la sorella che per me è sempre stata!

In ultimo, ma non per importanza, il mio grazie più grande va a Simone che, più di chiunque altro in questi sei anni, con amore e pazienza mi è stato vicino, supportandomi e sopportandomi,

credendo in me e nelle mie potenzialità e aiutandomi a compiere le scelte più giuste, dimostrandosi la spalla su cui poter contare in ogni momento!

Grazie a tutti, di cuore.