



LA FIBROSI EPATICA

Prof. Fabio Marra

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze

E-mail: f.marra@dmi.unifi.it

Che cos'è la fibrosi epatica?

Con il termine di fibrosi epatica si intende l'accumulo di tessuto di tipo "cicatrizziale" nell'ambito del fegato, che si può osservare in quasi tutte le condizioni di danno cronico al fegato (Figura 1). Il fegato, come altri tessuti, è composto da cellule "nobili", dette anche parenchimali, che svolgono la maggior parte delle funzioni alle quali è deputato il tessuto. Oltre a queste cellule ne sono presenti altre, definite non parenchimali, che sono responsabili dell'afflusso di sangue, costituendo i vasi sanguigni, della difesa dell'organo da agenti infettivi, e di funzioni di sostegno. Il tessuto epatico, come altri tessuti, è infatti tenuto insieme da una sorta di "impalcatura" prodotta da cellule non parenchimali, definita "matrice extracellulare". La matrice si trova tra le varie cellule e ne permette in maniera ottimale gli scambi di informazioni ed è critica per le funzioni dell'organo. Nel fegato normale la matrice è rappresentata per lo più da una trama delicata che circonda gli epatociti e li separa dai vasi sanguigni permettendo gli scambi. Il fegato infatti per le sue funzioni nel metabolismo, nella neutralizzazione di sostanze tossiche e nella produzione di proteine deve avere uno stretto contatto con il sangue per immettervi i suoi prodotti

ed estrarvi le sostanze da metabolizzare. In corso di fibrosi la matrice del fegato cambia le sue caratteristiche in maniera qualitativa e quantitativa. Infatti, aumentano le componenti cosiddette “fibrillari”, ovvero simili alla struttura dei tendini, che formano dei tralci attraverso la struttura del tessuto. Inoltre la quantità totale di matrice aumenta notevolmente a scapito di altre componenti cellulari del tessuto. Vedremo come queste alterazioni pregiudicano in maniera talora irreversibile le funzioni del fegato.

Fibrosi e “guarigione delle ferite”

A ciascuno di noi è probabilmente capitato di osservare lo sviluppo di una cicatrice dopo una ferita della pelle. Si sarà osservato come il tipo e l’aspetto della cicatrice dipendano non solo dal tipo di ferita, la presenza di complicanze (per esempio un’infezione), il tempo necessario per la rimarginazione, ma anche dalla risposta individuale del soggetto. Se la pelle è il tessuto che più facilmente si osserva nella quotidianità, altri tessuti “interni” rispondono in maniera simile a “ferite” che vengano loro inferte. La capacità di un tessuto di rispondere ad un fattore dannoso, cioè ad una “ferita”, si è sviluppato nell’evoluzione, ma in alcuni casi il processo di “guarigione della ferita” può portare ad una cicatrizzazione anomala e/o eccessiva (cioè alla fibrosi) anche se lo stesso processo si è evoluto con un significato protettivo. Le “ferite” al fegato possono essere prodotte da molti fattori. Si pensi per esempio ad un soggetto che assuma un farmaco tossico per il fegato, che beva occasionalmente una quantità eccessiva di alcool, o che contragga una epatite virale acuta (per esempio l’epatite “A”). Attraverso meccanismi diversi, tutti questi fattori determineranno la morte di un certo numero di cellule “nobili”, innescando una reazione da parte dell’organismo (Figura 2). In primo luogo il fegato diviene sede di

infiammazione, perché dal sangue giungeranno cellule (globuli bianchi) che hanno il compito di neutralizzare, se possibile, l'agente che ha scatenato il danno, ed anche di "ripulire" il tessuto dai detriti delle cellule morte. L'infiammazione è quindi un processo necessario per la corretta guarigione del tessuto e non deve essere visto necessariamente come un fattore negativo. A questo punto si ha una modificazione della matrice extracellulare da parte dei "miofibroblasti", cellule non parenchimali che colmano i vuoti lasciati dalle cellule distrutte con nuova matrice. Questo evento è necessario non solo per impedire il "collasso" meccanico del tessuto, ma anche per stabilire l'ambiente più idoneo alla rigenerazione delle cellule nobili. Una volta che l'agente che ha causato il danno sia stato neutralizzato o che la sua azione tossica si sia esaurita, i passi successivi sono rappresentati dalla rigenerazione delle cellule parenchimali, gli epatociti, che ripopolano il tessuto riportandolo alla sua struttura e funzione originarie, e dal ritorno della matrice alle sue caratteristiche normali. Da questo si vede come il processo di "guarigione della ferita" a livello del fegato sia importante per permettere il ripristino dell'architettura e della funzione del tessuto. Le cose cambiano qualora il danno al tessuto non sia "acuto" ovvero limitato nel tempo, ma si tratti di un danno "cronico". In questo caso infatti la corretta coordinazione delle varie fasi del processo di guarigione della ferita viene persa e si avrà la contemporanea presenza di morte cellulare, infiammazione (definita in questo caso cronica), deposizione di matrice e tentativo di rigenerazione delle cellule parenchimali (Figura 3). Questa condizione permane nel tempo poiché l'elemento che causa il danno non scompare, senza consentire una corretta guarigione della ferita. In questo contesto, la matrice extracellulare non viene riassorbita, ma continua ad accumularsi nel tempo determinando il presupposto per lo sviluppo di fibrosi. Inoltre i tentativi di rigenerazione delle cellule nobili avvengono in un ambiente non

idoneo, e conducono allo sviluppo di noduli che comportano, nel corso degli anni, un rischio di trasformazione neoplastica dando origine al tumore primitivo del fegato.

Quali sono le cause di fibrosi?

Attraverso il precedente viaggio tra le cellule del fegato si è compreso come un'alterazione del processo di guarigione della ferita conduca ad un eccesso di cicatrizzazione (fibrosi) e, fortunatamente in una minoranza di soggetti, allo sviluppo di cirrosi e all'aumentato rischio di tumore del fegato. Come si è evidenziato, il fattore temporale (cronicità del danno) è fondamentale e tutte le cause di fibrosi hanno la caratteristica di persistere nel tempo sufficientemente a lungo (anni o decenni) prima di condurre ad un accumulo apprezzabile di matrice. Analogamente, quasi tutte le cause di danno epatico cronico possono dare fibrosi (Tabella 1). Naturalmente, mentre alcune di queste cause sono relativamente rare, altre affliggono un numero notevole di soggetti (per esempio le epatiti virali croniche). Altre, come la steatosi (fegato grasso), solo raramente possono condurre a fibrosi, ma data l'alta prevalenza di questo problema nella popolazione generale, rappresentano comunque una causa importante.

Perché la fibrosi è dannosa?

Come accennato in precedenza la normale struttura del fegato e soprattutto l'architettura dei vasi sanguigni sono essenziali per una corretta funzione dell'organo. Con il progredire della fibrosi la matrice si accumula tra i vasi capillari e le cellule epatiche, impedendo i processi di scambio. Inoltre nuovi vasi si formano nell'ambito del tessuto cicatriziale, ed sangue non fluisce più, come in precedenza, prendendo contatto con le cellule nobili, ma "sfugge" dal contatto con le cellule, determinando

quindi una mancata detossificazione da parte del fegato. Strettamente correlato alla fibrosi vi è inoltre una perdita di funzione del tessuto, che attraverso il quadro della cirrosi può condurre alla insufficienza epatica.

Come si diagnostica la fibrosi?

L'analisi del grado di fibrosi è estremamente importante per il corretto inquadramento delle malattie croniche del fegato. La cicatrizzazione è indice di progressione della malattia e tutte le terapie devono essere rivolte a fermarne o almeno rallentarne lo sviluppo. Al momento attuale l'unico sistema che consenta di valutare la presenza e l'estensione della fibrosi è rappresentato dalla biopsia epatica. Attraverso l'esame del campione, soprattutto se sottoposto a particolari colorazioni, è possibile determinare un punteggio che indichi l'entità della fibrosi. Come sappiamo, sebbene la biopsia sia una procedura generalmente sicura, soprattutto in mani esperte, non è del tutto priva di rischi per il paziente. Pertanto sono in corso numerosi studi per identificare degli esami che possano sostituire la biopsia per la valutazione del grado di fibrosi.

Utilizzando l'ecografia o la TC ed alcuni esami del sangue si possono riconoscere con buona approssimazione i pazienti con cirrosi o con gradi più avanzati di fibrosi.

Tuttavia, gli studiosi mirano a individuare gli stadi più precoci di fibrosi, per tentare di arrestare la malattia in una fase nella quale il danno dell'organo è ancora limitato. A tale scopo non esiste ancora un esame che risponda ai requisiti, ma è probabile che nel corso degli anni, magari utilizzando più esami contemporaneamente, si possa giungere ad un metodo che permetta di fare a meno di biopsie troppo frequenti.

Alcuni di questi esami dovrebbero anche permettere di valutare non solo la fibrosi, ma anche la fibrogenesi, ovvero la velocità con la quale il processo si sviluppa.

La cura della fibrosi

Da quanto sopra esposto appare chiaro come la fibrosi condizioni in maniera rilevante la progressione di quasi tutte le malattie croniche del fegato. La risposta cicatriziale, pur con alcune differenze a seconda del tipo di malattia, è comunque simile, così come la sua conseguenza più temibile, la cirrosi. Pertanto, la prevenzione dello sviluppo di fibrosi, e la sua terapia sono in primo luogo basate sull'eliminazione del fattore che causa il danno cronico del fegato. Un paziente che abusa cronicamente di alcool deve naturalmente essere consigliato a sospendere l'assunzione delle bevande alcoliche e questo è nella maggior parte dei casi sufficiente ad arrestare il processo di fibrosi ed anche a farlo regredire. Anche il trattamento delle epatiti croniche virali (epatite B, C, e delta) con farmaci diretti contro il virus è in grado di bloccare lo sviluppo di fibrosi quando siano efficaci nel fermare la replicazione del virus.

Tuttavia, molti studiosi stanno attivamente cercando di sviluppare farmaci che blocchino lo sviluppo di fibrosi a prescindere dalla causa che la determina. Questi farmaci possono avere una larga applicabilità considerando che, come detto, la fibrosi è comune all'evoluzione di molte malattie. L'attenzione è rivolta ai meccanismi di riparazione sopra descritti, cercando di ottenere mezzi che blocchino le cellule che producono le componenti della cicatrice o la risposta infiammatoria cronica. Anche se, purtroppo, al momento attuale non disponiamo ancora di farmaci che siano sicuramente anti-fibrotici sul fegato, siamo fiduciosi che lo sforzo coordinato della ricerca, clinica e di laboratorio, possa in tempi relativamente brevi permettere di avere nuove armi per combattere la guerra alle malattie croniche di fegato.

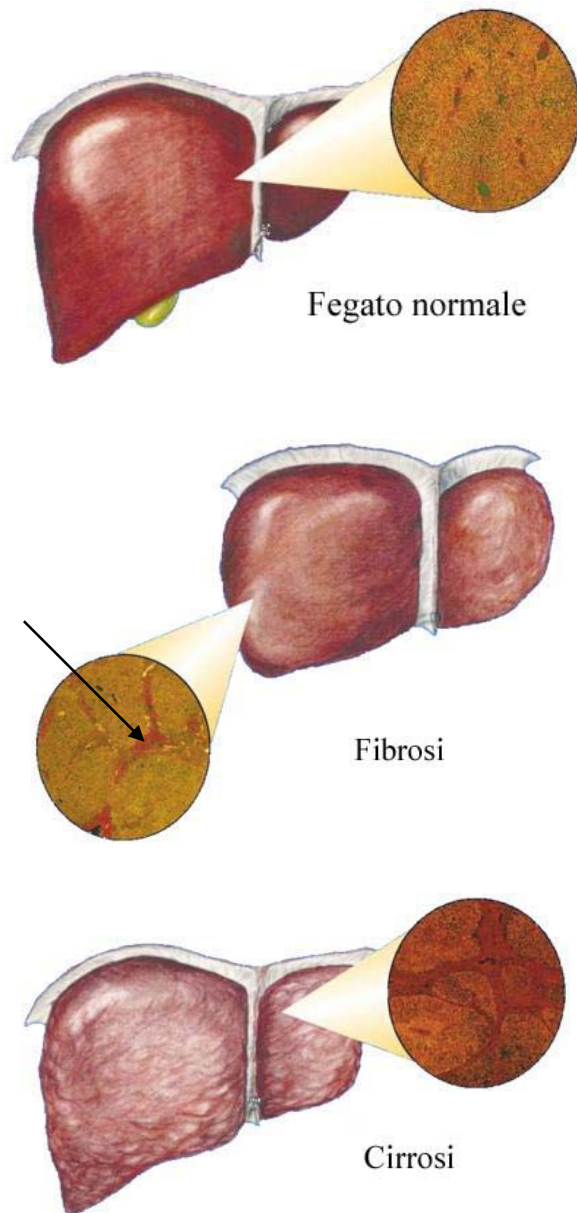


Figura 1 – Fibrosi e cirrosi

La presenza di matrice nel fegato normale è limitata e l'organo ha un aspetto liscio e colorito caratteristico. In corso di fibrosi la cicatrice, evidente come tralci di tessuto di colore rosso (freccia), si accumula all'interno del tessuto. Nelle fasi più avanzate un grado estremo di fibrosi si accompagna a noduli di rigenerazione del fegato, nel quadro della cirrosi

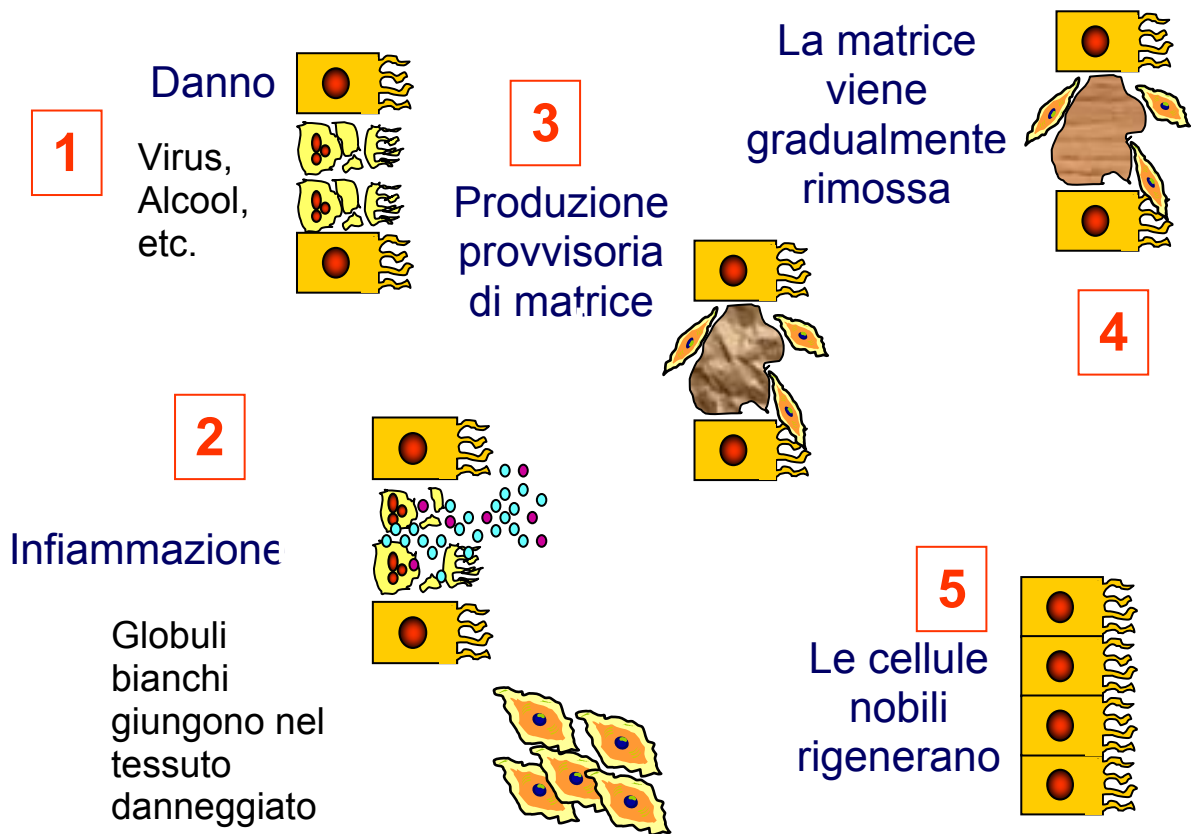


Figura 2 – “Guarigione della ferita” del fegato

Dopo un danno acuto, una serie di processi permettono al fegato di ricostituire la sua struttura (vedi testo).

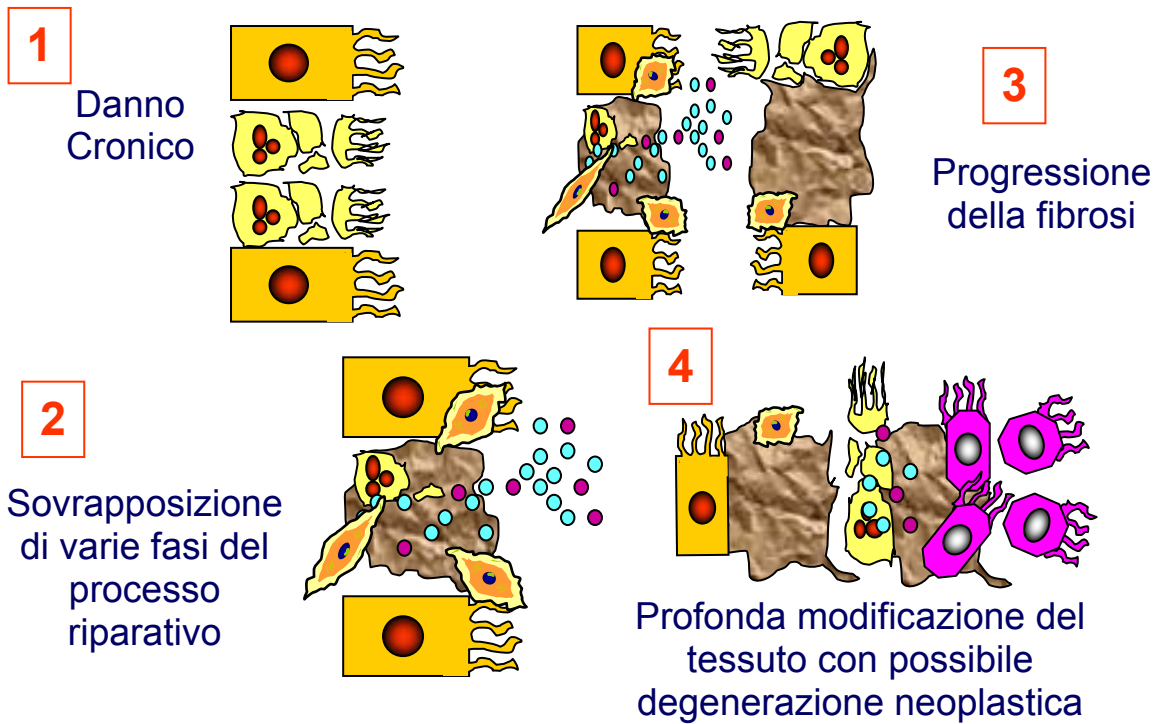


Figura 2 – La persistenza della guarigione della ferita conduce alla fibrosi.

Durante un danno cronico le fasi del processo di guarigione si sovrappongono, dando luogo alla fibrosi (vedi testo).

Errore. **Tabella 1 - Malattie del fegato associate a fibrosi epatica**

- 1. – Epatite cronica virale (HBV and HCV)**
- 2. – Tossici (es. alcool o farmaci)**
- 3. – Epatopatie a genesi autoimmune (epatite autoimmune e cirrosi)**
- 4. – Malattie metaboliche (Emocromatosi, morbo di Wilson)**
- 5. – Malattie parassitarie (es. Schistosomiasi)**
- 6. – Steatoepatite non-alcolica**
- 7. – Alterazioni vascolari (congenite or acquisite)**
- 8. – Malattie delle vie biliari (colangite sclerosante primaria)**