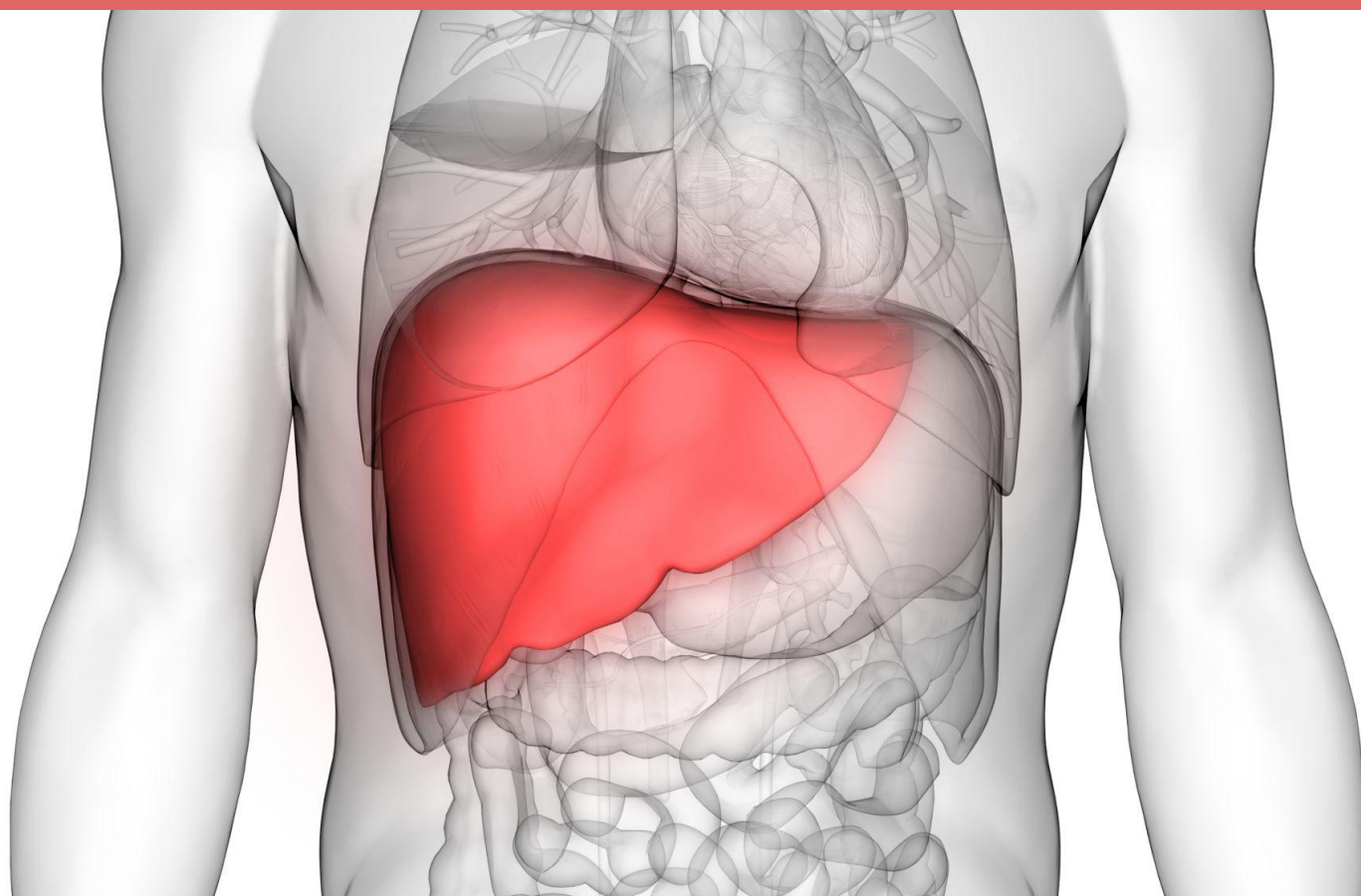


8 APRILE 2021

***FOCUS LOMBARDIA***

# ***FEGATO E AUTOIMMUNITÀ***

DOCUMENTO DI SINTESI



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Le malattie autoimmuni del fegato (MAF) insorgono quando il sistema immunitario, per ragioni ancora poco conosciute, aggredisce il fegato con una reazione anomala che provoca un'inflammazione cronica e progressiva. In assenza di presa in carico ed adeguato trattamento, questa condizione porta a cirrosi ed a insufficienza epatica. Se ne distinguono almeno 4 forme di MAF, più o meno rare: l'**epatite autoimmune (EAI)**, la **colangite biliare primitiva (CBP)**, la **colangite sclerosante primitiva (CSP)** e la **colangite IgG4-positiva**. Queste situazioni patologiche sono di complessa gestione poiché spesso si associano ad altre patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide, la sclerosi sistemica, la sindrome di Sjögren, la sindrome CREST, la tiroidite autoimmune e l'acidosi tubulare renale.

Nei pazienti asintomatici, una buona parte di queste patologie viene diagnosticata incidentalmente quando i test di funzionalità epatica risultano alterati. Si comprende bene che il maggior dilemma clinico e assistenziale nelle MAF è rappresentato dal ritardo diagnostico. Inoltre, la gestione clinica è complessa e caratterizzata dall'assenza di terapie curative e di marcatori di malattia. Nella epatite autoimmune ci sono farmaci immunosoppressori che rallentano l'evoluzione della malattia a costo di importanti effetti collaterali, nella CBP ci sono 2 farmaci registrati, non risolutivi nella CSP non ci sono terapie registrate.

## LE MAF E L'ESEMPIO DELLA CBP:

### Prevalenza, cause e ricadute, diagnosi e trattamento

- Le malattie autoimmuni del fegato (MAF) sono un gruppo di patologie causate da un'alterazione del sistema immunitario che individua ed aggredisce le cellule del fegato e le cellule dei dotti biliari come elementi esterni all'organismo. Questo processo è seguito da infiammazione cronica e cicatrizzazione con possibile evoluzione a cirrosi e alle sue complicanze, che in alcuni casi possono richiedere il trapianto di fegato. Le più conosciute sono la epatite autoimmune (EAI) in cui il bersaglio sono le cellule del fegato (gli epatociti); le malattie colestatiche come la colangite biliare primitiva (CBP) e la colangite sclerosante primitiva (CSP) in cui i bersagli sono le cellule dei piccoli dotti biliari e dei grandi dotti biliari, rispettivamente. Le MAF sono definite malattie rare anche se solamente la CSP è attualmente inclusa nella lista delle malattie rare. In Italia migliaia di individui ne sono affetti e rappresentano una importante indicazione al trapianto di fegato.
- La **colangite biliare primitiva** (CBP) è una malattia cronica caratterizzata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari intraepatici che colpisce maggiormente le donne di media età, tra i 40 e i 60 anni (ma può svilupparsi tra i 35-70 anni) interessando più membri all'interno della stessa famiglia. E' tra le più diffuse (stime di prevalenza: 40/100.000 abitanti); secondo nuovi dati, si stimano 1,89×100.000 maschi e 4,75 ×100.000 femmine. Viene considerata una malattia non rara in Italia e mette a rischio i pazienti per complicazioni potenzialmente letali. Alla prima osservazione può essere anch'essa asintomatica, evidenziando solamente astenia o sintomi di colestasi, ma se in fase avanzata di cirrosi può presentare complicazioni quali ipertensione portale, ascite, encefalopatia epatica. Una volta che si sono sviluppati i sintomi, l'aspettativa media di vita è di 10 anni. **Se non trattata adeguatamente**, la sopravvivenza è significativamente peggiore rispetto alla popolazione generale.
- Nei pazienti asintomatici, la colangite biliare primitiva viene **diagnosticata incidentalmente** con test di funzionalità epatica alterati (in particolare l'ALP- fosfatasi alcalina), ma per la diagnosi vengono anche valutati autoanticorpi specifici di malattia (cioè autoanticorpi antimitocondriali (AMA) e anti-nucleari (ANA) e per la stadiazione successiva è necessaria la biopsia epatica.

- Il **trattamento comprende**: in prima linea l'acido ursodesossicolico (UDCA) che riduce il danno epatico, prolunga la sopravvivenza e ritarda la necessità del trapianto di fegato (l'intervallo di mancata risposta all'UDCA che è più ampio del **20%** dei pazienti non mostra però miglioramenti); in seconda linea l'acido obeticolico in associazione all'UDCA o in sostituzione nel caso in cui l'UDCA non sia ben tollerato; la colestiramina (per la gestione del prurito), supplementi di vitamine liposolubili. Il trapianto di fegato è indicato per la malattia in fase avanzata. Normalmente può raggiungere le **fasi terminali in 15-20 anni**, anche se la rapidità della progressione è variabile ed è legata alla qualità degli interventi.
- L'**organizzazione di percorsi dedicati** a questa complessa patologia, è fondamentale **per avere rapida diagnosi, ottenere rapido accesso** alle cure ed efficace presa in carico dei pazienti, **rallentare** la progressione della malattia, **impedire** il sovrapporsi di complicanze severe (scompenso epatico, epatocarcinoma, trapianto).

## LA VOCE DEI PAZIENTI

### L'esperienza di AMAF Monza Onlus e di EPAC Onlus

Mettere al centro il paziente è l'obiettivo di **AMAF Monza Onlus - Associazione malattie autoimmuni del fegato**, come pure garantire la diagnosi e la cura di queste patologie. AMAF auspica che venga dato spazio alla formazione dei medici di base affinché possano identificare i campanelli di allarme per inviare precocemente i pazienti al Centro di cura di riferimento.

La sua attività è quella di:

- Fornire tutela e assistenza ai malati MAF e dei loro familiari mediante la gestione di sportelli tematici (es. informativo, medico, psicologico, nutrizionale, legale) ad essi dedicati;
- Promuovere lo studio della autoimmunità epatica per favorire la collaborazione tra medici specialisti e medici di base;
- Intervenire presso le autorità sanitarie pubbliche competenti al fine di ottenere l'inserimento nell'elenco nazionale delle malattie rare dell'epatite autoimmune, della colangite biliare primitiva e della colangite IGG4 correlata garantendo così la possibilità di fruire delle esenzioni sanitarie e farmaceutiche disposte per i pazienti affetti da malattie rare;
- Sostenere economicamente la ricerca scientifica in ambito nazionale e internazionale indirizzata allo studio di malattie di particolare rilevanza sociale con specifico riferimento alle patologie autoimmuni del fegato;
- Partecipare al finanziamento e al sovvenzionamento di validi progetti di ricerca nel campo delle malattie autoimmuni del fegato di assegni e borse di studio destinate alla conduzione dei progetti di ricerca sopra indicati e al perfezionamento professionale.

**EPAC Onlus, il punto di riferimento per i malati di epatite e delle malattie del fegato**, è un'organizzazione al servizio dei cittadini presente su tutto il territorio nazionale. È un movimento di malati e medici convinti che ci sono ancora tante vite da salvare e con l'obiettivo di raggiungere una migliore qualità della vita e dell'assistenza medica attraverso una buona prevenzione e informazione sulla malattia.

- La principale attività quotidiana è il **counselling** (consulenza personalizzata), orientato alla rimozione di stati emotivi invalidanti molto frequenti nei malati di epatite C quali (sensazioni di fallimento ed impotenza, sensazioni di umiliazione, sensazioni di rimorso verso le persone più care, la paura di comunicare i propri disagi). Il servizio informativo viene fornito in forma gratuita telefonicamente, per posta elettronica o presso le sedi di Milano e Roma a migliaia di pazienti affetti da epatite C, ai loro familiari, ad operatori sanitari o a chiunque necessiti di informazione.
- EPAC è fermamente convinta che i network regionali siano un elemento importante e strategico per la migliore presa in carico del paziente e sia necessario eseguire uno studio sulle ricadute benefiche che la stessa rete potrebbe garantire.

## CONCLUSIONI

Dopo gli enormi passi avanti fatti nel campo della epatite C con l'eliminazione di una delle cause più frequenti di malattia cronica del fegato, le MAF rappresentano una delle più importanti sfide della epatologia nei prossimi anni. Organizzare percorsi dedicati per queste malattie, nonché far funzionare la Rete Epatogastroenterologica è fondamentale per poter avere una rapida diagnosi e presa in carico dei pazienti, ed evitare la progressione della malattia, fino alla cirrosi.

## PERTANTO IL PANEL DI ESPERTI CONCORDA SU QUESTE PREMESSE:

- La gran parte delle MAF ha un andamento evolutivo nel tempo, con progressiva alterazione strutturale dell'organo e riduzione della funzione epatica fino alla cirrosi ed alle sue temibili complicanze: lo scompenso epatico e/o l'epatocarcinoma. Purtroppo, le epatopatie croniche decorrono in maniera asintomatica o paucisintomatica fino alla fase terminale dell'insufficienza epatica. Per tale ragione è fondamentale **diagnosticare il più precocemente possibile tutti i pazienti epatopatici**, prestando attenzione ai sintomi e segni di malattia, alle alterazioni biochimiche e ai test di immagine suggestivi di un danno epatico, per poi iniziare il percorso di diagnosi e cura appropriato;
- La **prevenzione** è fondamentale sia per evitare gli aggravamenti sia per mettere in atto stili di vita corretti. La prevenzione è anche un fattore culturale, è importante perciò insistere, soprattutto in questo periodo emergenziale, ma è importante farlo anche dopo, nell'ottica di sensibilizzare maggiormente la popolazione;
- I pazienti con epatopatia cronica autoimmune rappresentano il paradigma di come una gestione multidisciplinare e condivisa - sia con i MMG che con gli altri specialisti - sia in grado di diagnosticare precocemente i pazienti, stratificarli in base al loro rischio di progressione del danno epatico e avviarli ad un trattamento basato sulla risposta capace di modificare significativamente la loro prognosi;
- **Per quanto riguarda le malattie autoimmuni del fegato** l'esperienza del centro UOC Gastroenterologia del Centro Ospedale San Gerardo di Monza, dovrebbe essere messa a fattor comune estendendo le buone pratiche messe in atto e diffondendo l'expertise Europeo/Nazionale acquisito negli anni, in tutti i centri di accesso regionali. Ancor più in queste patologie la rapidità di arrivo alla diagnosi e la presa in carico del paziente attraverso le terapie efficaci oggi disponibili, potrebbe evitare le complicanze di malattia, rallentare la progressione della malattia, prolungare la vita e la vita in buona salute dei pazienti, ridurre i costi a carico del SSR;

## PERTANTO IL PANEL DI ESPERTI CONCORDA SU QUESTE PREMESSE:

- Bisogna tenere conto di un efficace sviluppo delle **reti di patologia che restano la frontiera su cui sviluppare il servizio sanitario lombardo**; la diagnosi precoce è un altro elemento su cui il servizio sanitario lombardo deve sviluppare una maggiore capacità di screening e di accompagnamento del paziente del percorso che ne segue. Alla vigilia della riforma Maroni 23-2015 si presentò l'occasione di mettere mano a punti che vanno rinforzati. L'accompagnamento nel percorso di cura e l'appropriatezza terapeutica sono i focus su cui rinforzare un sistema che rimane a macchia di leopardo. Nel 2021 si deve superare la disomogeneità dei servizi sul territorio;
- La gestione di queste patologie è complessa per questo c'è la necessità di sviluppare una **rete con struttura Hub & Spoke**, di avere una standardizzazione dei pannelli autoimmuni, un miglioramento del monitoraggio di queste malattie (avere una piattaforma di telemedicina avanzata), di avere sviluppi terapeutici, di inserire nella rete anche professionalità diverse (MMG, dermatologi, reumatologi, gastroenterologi, vista la presenza di comorbidità autoimmuni) e di avere il coinvolgimento dei pazienti;
- I **medici di famiglia vanno formati** perché possano fare un invio del paziente al Centro di riferimento in maniera coerente e corretta. EPAC sul sito pubblica tutti i Centri specializzati con numero di telefono dei reparti per facilitare l'invio;
- Una rete efficace e vicina al cittadino per **le malattie autoimmuni del fegato** deve avere più punti di accesso, attraverso il coinvolgimento delle tante unità epatologiche attive (circa 20) sul territorio regionale. I benefici ancor più emersi durante la pandemia sarebbero evidenti, partendo dalla riduzione delle liste d'attesa per arrivare alle molte mancate diagnosi, al ridotto follow-up ed alla riduzione di aderenza alle terapie programmate;
- Le reti regionali e locali di epatologia da cui devono partire PDTA specifici ed appropriati sono la soluzione, è necessario dotarle di **software semplici che si possono integrare e "dialogare"**. A tale proposito ci vogliono competenze informatiche.



## CALL TO ACTION DEL PANEL DI ESPERTI:

- 1. Attivare quanto prima la rete Epatogastroenterologica prevista nelle linee di indirizzo regionali 2021** e molto sta nell'impegno di tutti gli attori in gioco. Per realizzare una rete efficiente servono risorse da programmare con attenzione. Il modello di rete dovrà essere discusso tra tutti gli attori in gioco tra modello gerarchico/verticistico e modello collaborativo/organizzativo ed è auspicata la presenza delle Associazioni dei pazienti. Nel modello organizzativo a rete dovrebbe essere strutturata una **migliore interazione tra Centri epatologici e Immunoreumatologici**, vista la trasversalità delle patologie. Gli obiettivi dovrebbero essere rapida diagnosi e rapido accesso al percorso di cura strutturato. Inoltre devono essere ben chiariti i ruoli dei centri Hub, dei centri Spoke, del territorio.
- 2. Vi sono già esperienze virtuose** di collaborazione e condivisione con il territorio da cui partire (vedi i PDTA per la gestione del paziente affetto da epatopatia cronica dell'ASST di Bergamo), dove vengono misurati i risultati attraverso indicatori concordati e misurati. L'importante è che il grande sforzo per un reale coinvolgimento di tutti parta in primis dallo specialista (abbattiamo i silos professionali e troviamo il sistema più semplice per comunicare).
- 3. Raccogliere e condividere dati epidemiologici e/o di ricerca** è un impegno fondamentale da mettere in atto da parte delle Istituzioni regionali e dei Centri di cura. Occorrerebbe dare un "codice malattia rara" preciso a tutte le Epatopatie autoimmuni (oggi accade solo alla Colangite sclerosante primitiva). La raccolta di dati tra SDO, database amministrativi regionali e del Centro malattie rare "Mario Negri" risulta per questo non omogenea. Attualmente la più prevalente tra queste, la colangite biliare primitiva (CBP) nel nostro Paese non rientra, diversamente che all'estero, tra le malattie rare.
- 4.** Sarebbe molto utile come già avviene per altre patologie in tema di anticorpi e biomarcatori diagnostici, **creare dei pannelli standard** "liver-specific-reflex", ai quali possano avere accesso anche i MMG (esami non solo di 1° livello ma anche di 2° e di 3° livello), che consentano di accelerare l'iter diagnostico e l'appropriatezza delle richieste. Così si creerebbe un filtro territoriale adeguato, inoltre si dovrebbe programmare nell'ambito della formazione continua in medicina generale un approfondimento dedicato per il corretto invio del paziente con epatopatia allo specialista.
- 5.** Come sottolineato nel recente documento Linee di indirizzo 2021, il supporto della **telemedicina e il delivery di farmaci a domicilio del paziente cronico** sono strumenti importanti e da attivare subito in ottica di sicurezza che contribuiscono a trasformare lo slogan del paziente al centro in qualcosa di concreto.

**SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL'EVENTO:  
(i nomi sono riportati in ordine alfabetico)**

**Carlo Borghetti**, Vice Presidente del Consiglio Regionale della Lombardia, Componente III Commissione Sanità e politiche sociali Regione Lombardia

**Marco Carbone**, Dirigente medico UOC Gastroenterologia Ospedale S. Gerardo, Monza  
Responsabile Centro malattie autoimmuni del Fegato

**Davide Croce**, Direttore Centro Economia e Management in Sanità e nel sociale LIUC Business school, Castellanza (VA)

**Stefano Faggiuoli**, Direttore Dipartimento di Medicina Ospedale Papa Giovanni XXIII - ASST Bergamo

**Marco Maria Fumagalli**, Componente III Commissione Sanità e politiche sociali Regione Lombardia

**Ivan Gardini**, Presidente EpaC

**Paolo Guzzonato**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Pietro Invernizzi**, Professore Dipartimento Gastroenterologia Università Bicocca Milano, UOC Gastroenterologia ASST Monza

**Gabriella Levato**, Medico Medicina Generale, Milano

**Alessandro Malpelo**, Giornalista Scientifico

**Davide Salvioni**, Presidente AMAF Monza Onlus

**Mauro Viganò**, Dirigente Medico Reparto Epatologia San Giuseppe, Milano

**Claudio Zanon**, Direttore Scientifico Motore Sanità

Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità**  
con il patrocinio di **Regione Lombardia, EpaC Onlus, AMAF Monza Onlus**  
e con il contributo incondizionato di **Intercept**

Con il contributo incondizionato di

**Intercept** 

