

ECM "Universo Fegato"

23 gennaio 2018

Moderatori: Giuseppe Cerasari, Giuseppe Maria Ettore, Giovanni Gasbarrini

Terza giornata: "Attualità nella Encefalopatia Epatica: clinica, diagnosi, terapia"

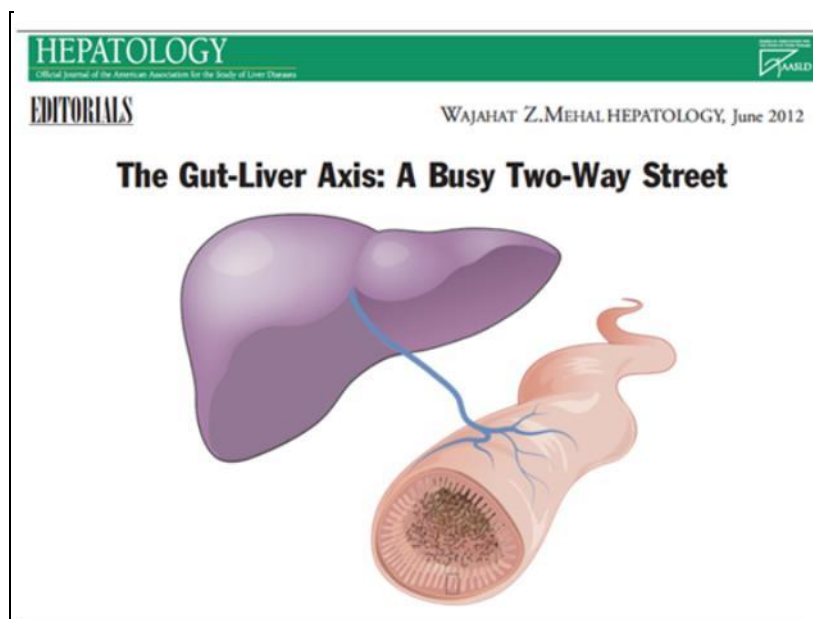
Moderatore: Giovanni Gasbarrini

Il Microbiota Intestinale: un protagonista nell'asse Entero-Epatico

G. Gasbarrini, C. Mosoni, F. Bonvicini

Ormai da molti anni sono stati studiate le vie di comunicazione ematica, linfatica e nervosa fra intestino e fegato e i meccanismi fisiopatologici che legano i due organi, che vanno così a far parte di un unico apparato: quello digestivo. Entrambi gli organi, con le loro funzioni, interferiscono in maniera determinante sull'attività l'uno dell'altro, sia nella salute, sia nella malattia¹.

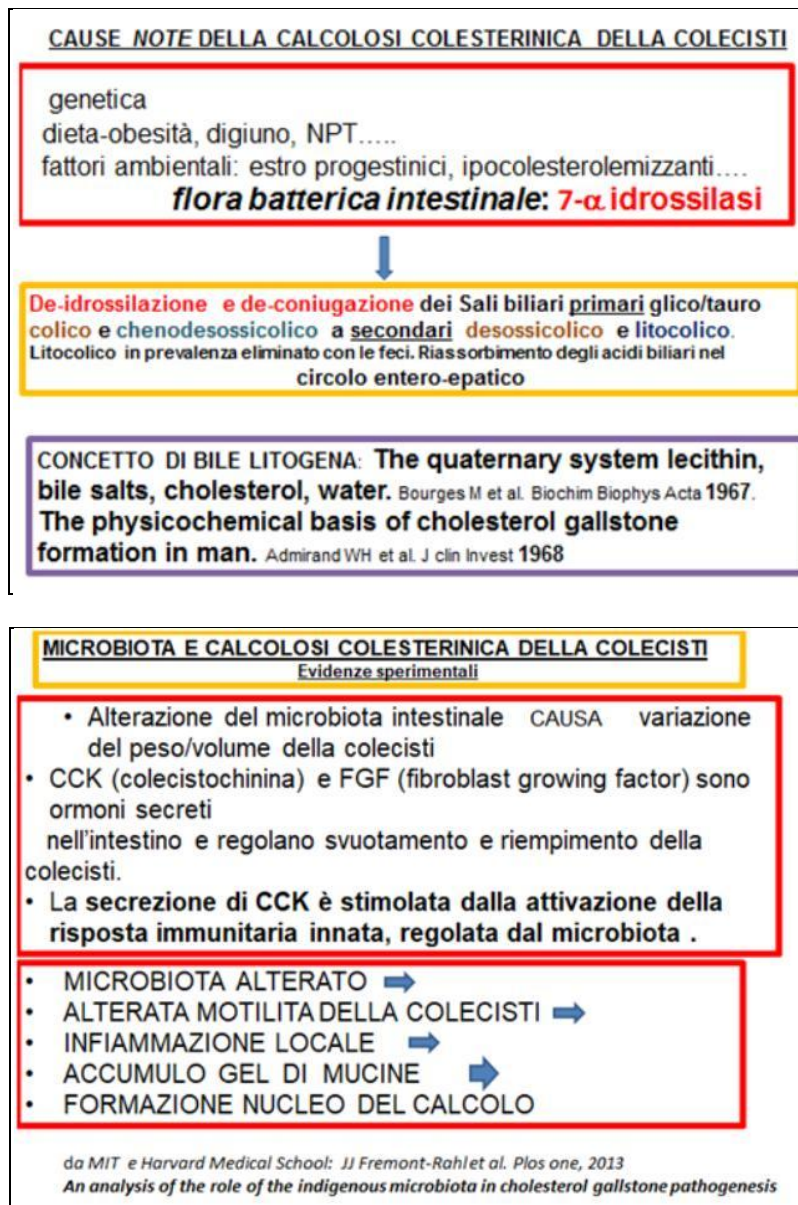
Fino ad alcuni anni fa, si riteneva che la maggior via di comunicazione fosse rappresentata dal circolo portale, influenzato in particolare in caso di disfunzione epatica, ma anche negli alterati assorbimento e secrezione intestinali².

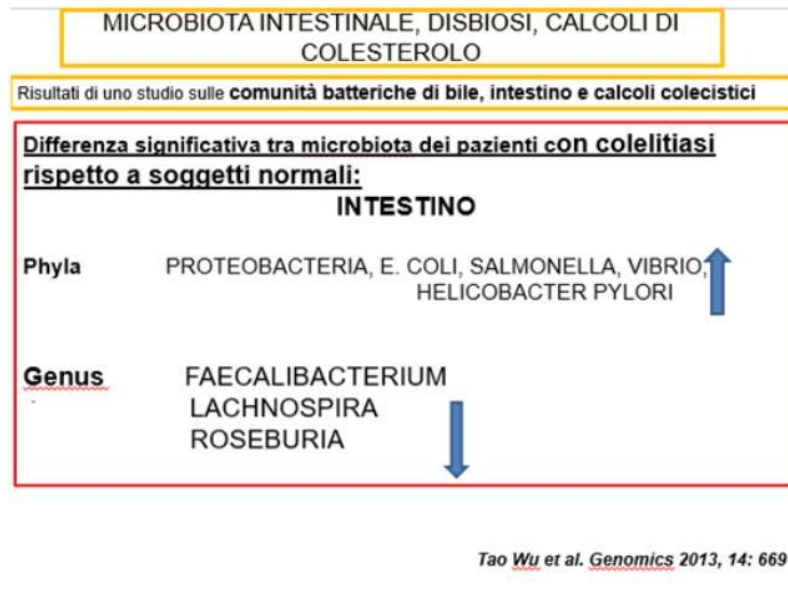


Già dagli anni '70, con l'approfondimento delle ricerche, in particolare riguardanti i meccanismi di controllo dell'assorbimento, dell'elaborazione e della attività immunologica di entrambi gli organi, sono assai aumentate le nozioni sulla genesi della patologia epatica e intestinale e sulla correlazione che esiste fra questi due organi³⁻⁵.

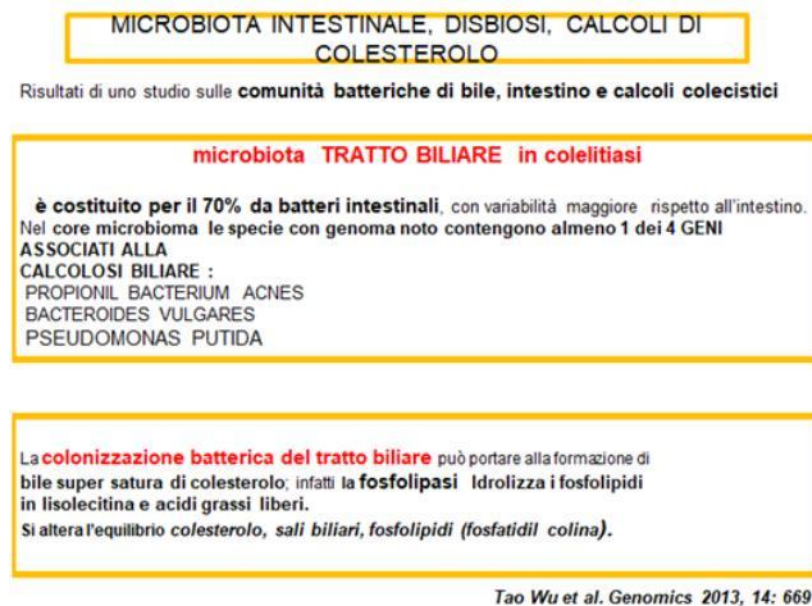
Si tratta ora di comprendere se esista, fra i due organi, un “protagonista”, che interferisce sulle attività funzionali dell’altro, e se entrambi siano punti di arrivo di tipo “terminale”, o, piuttosto, luoghi di partenza di stimoli che si ripercuotono sulla maggior parte degli altri organi ed apparati, ed in particolare quelli emopoietici, nervoso centrale o periferico, artro-muscolare, cutaneo, cardiovascolare, ecc.

Molti anni fa sono state condotte ricerche sulle influenze della flora batterica intestinale sulla funzione del fegato, ed in particolare sulla tipologia della secrezione biliare⁶⁻⁷, con particolare attenzione ai meccanismi di produzione dei calcoli e sul loro possibile controllo e trattamento⁸⁻⁹.

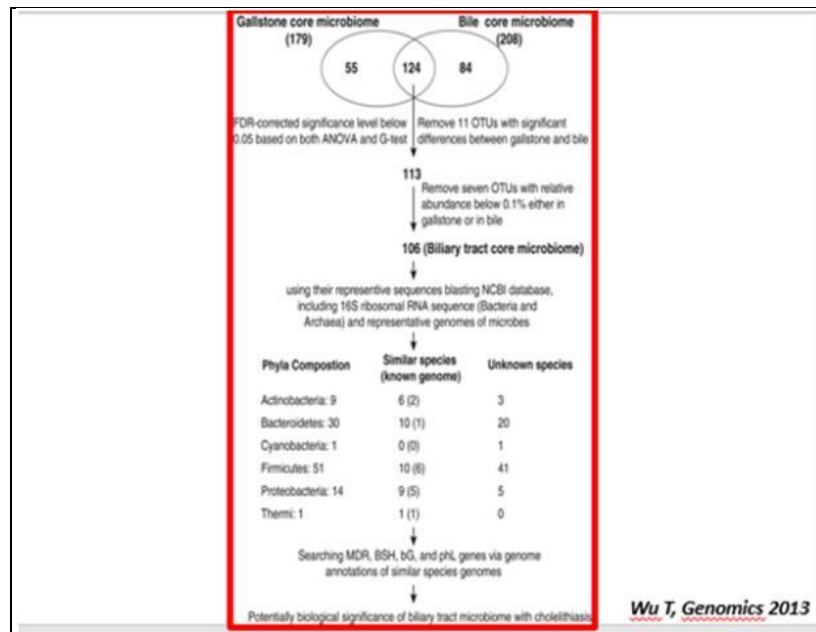




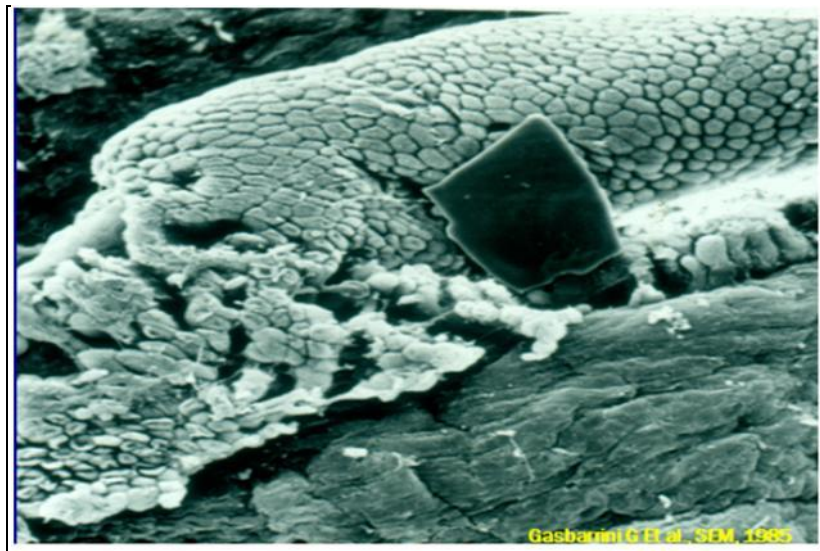
Queste ricerche sono state anche di recente validate⁹.



In particolare, sono stati studiati i germi che maggiormente interferiscono sul processo di litogenesi, in correlazione con la situazione genetica⁹.



Sul piano clinico, ad esempio, si possono verificare le cosiddette “transaminiti”¹⁰⁻¹² e cioè quei fenomeni di più o meno moderata epatocitonecrosi, spesso associata ad altrettanto lieve colestasi, associata a qualche segno di infiammazione della fase precoce, che si verifica nelle prime fasi di formazione degli addensamenti biliari, che inducono al medico di medicina generale una perplessità diagnostica, e nella quale l’azione del microbiota dell’intestino può correlarsi con quella dei germi presenti nella bile.



Un altro evento patofisiologico, studiato negli anni '70 e dominante nell’asse entero-epatico, è rappresentato dalla cosiddetta “traslocazione batterica”¹³.

LA TRASLOCAZIONE BATTERICA
LA PRIMA DESCRIZIONE DEL FENOMENO RISALE AL 1979:
Bera RD, Garlinton AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract in the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mouse model. Infect Immun 1979; 23:403.

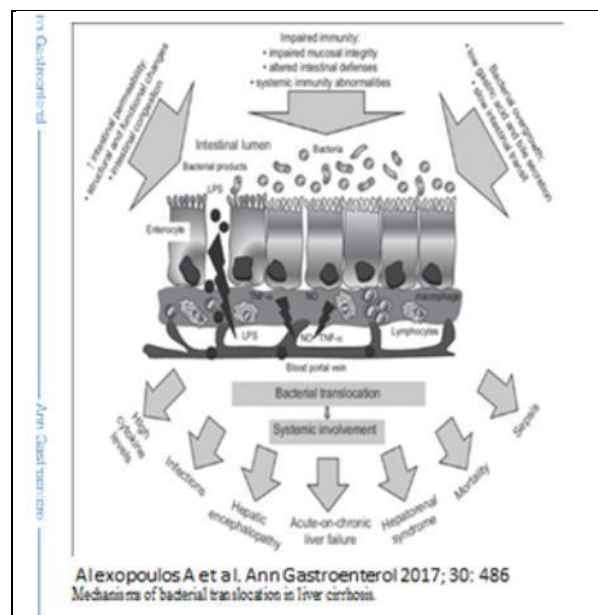
Migrazione di microrganismi viventi o di endotossine batteriche (*Lipopolisaccaridasi batterica, peptido glicani, lipopeptidi*) **dal lume intestinale alla circolazione mesenterica sistemica VERSO I LINFONODI MESENTERICI, o ALTRA SEDE extraintestinale.**

Fattori predisponenti nella cirrosi epatica:
aumento della **permeabilità intestinale** (dovuta anche a alterazioni del microcircolo per l'ipertensione portale),
deficit immunitario (IgA, GALT),
contaminazione batterica del tenue.

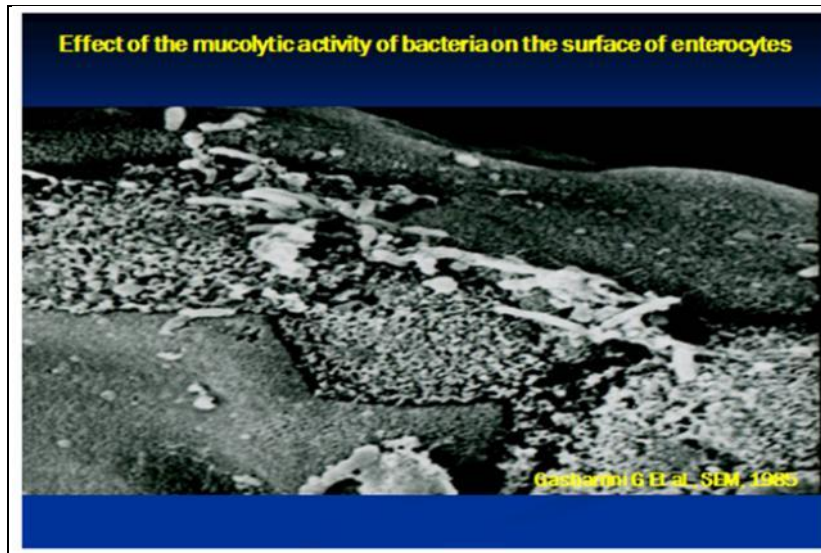
Batteri coinvolti :
Enterobacteriaceae: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, Enterococchi, Streptococchi.
Rari gli anaerobi

Complicanze: infezioni, **insuff epatica** acuta su cronica, encefalopatia epatica, s. epato-renale,
Peritonite Batterica Spontanea, instabilità emodinamica, prognosi severa.

Una significativa raffigurazione dell'azione dei germi del lume intestinale nell'attraversamento della barriera mucosa intestinale indica l'importanza delle giunzioni terminali intra-epiteliali e delle cellule M nel controllo di tale passaggio¹⁴.



Questo fenomeno è facilmente riconoscibile studiando quanto avviene nell'intestino tenue quando si hanno fenomeni di riduzione dello strato di muco che protegge gli enterociti dal contatto con i germi, con ampie possibilità di interferenza del microbiota sull'attività delle cellule di pattugliamento della mucosa intestinale che vanno ad aggiungersi, in maniera determinante, al semplice rapporto che scaturisce dalla sensorialità dei prolungamenti trans-barriera mucosa delle cellule stellate della parete intestinale.



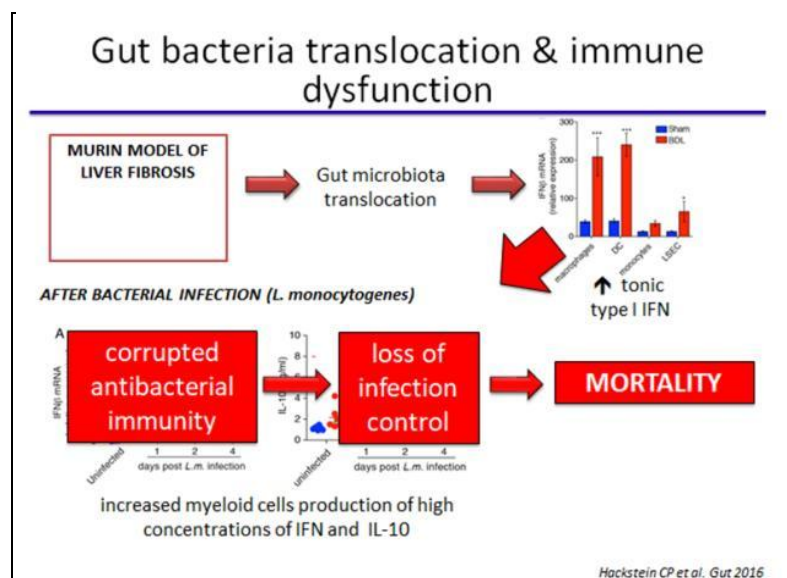
C'è da chiedersi ora più specificamente:

- 1) Esiste una diversità del microbiota intestinale presente nei soggetti normali rispetto a quelli con patologia epatica?
- 2) Può la malattia di fegato essere la causa di alterazioni del microbiota intestinale?
- 3) Può il microbiota intestinale “patologico” (“contaminazione batterica” intestinale) o, meglio, “non equilibrato” (“disbiosi” intestinale), essere causa di patologia epatica?

Per rispondere a queste domande è importante valutare se le infezioni nei pazienti con cirrosi sono una importante causa di morte. Ebbene, questo si verifica nel 30-50% dei casi¹⁵, ma queste coinvolgono il microbiota intestinale?

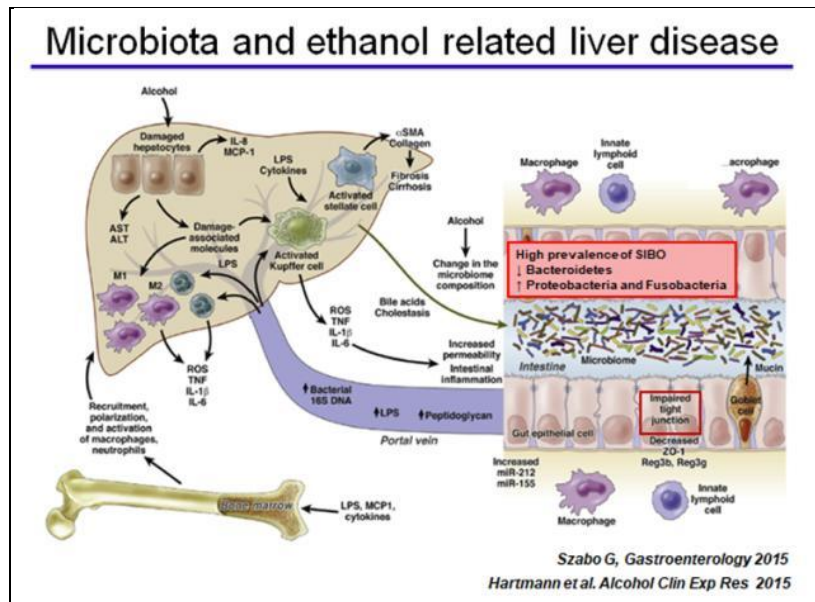
Le malattie del fegato sono coinvolte da un danno delle cellule immunologiche residenti, la flora batterica si incrementa in condizioni di ridotta secrezione acida, l'immunità mucosale e sistemica ne subisce alterazioni che dipendono anche dalla inadeguata motilità e permeabilità intestinale.

La traslocazione batterica correla con la disfunzione immunologica¹⁶.

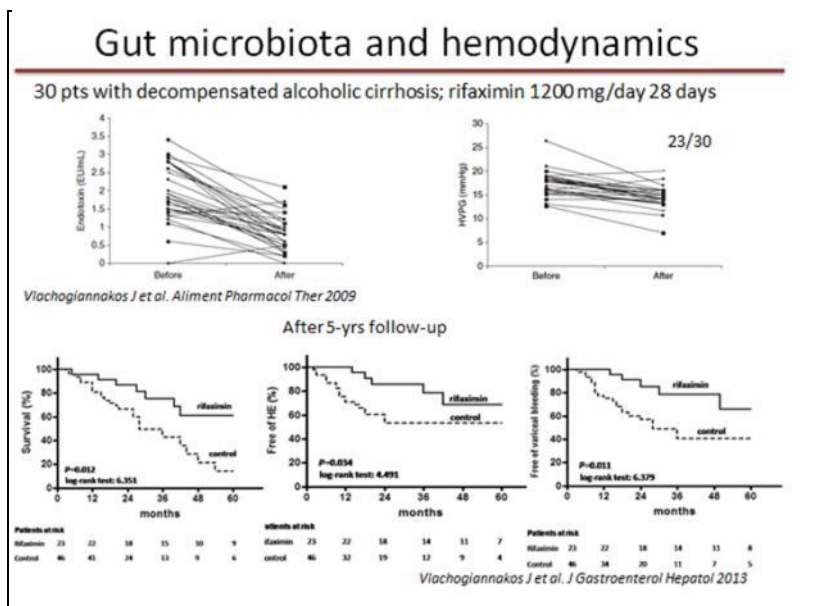


Questi fenomeni si verificano soprattutto nelle complicanze più tipiche della cirrosi, quali: l'ascite, specie se si associa una peritonite batterica spontanea, l'ipertensione portale e l'encefalopatia epatica¹⁷.

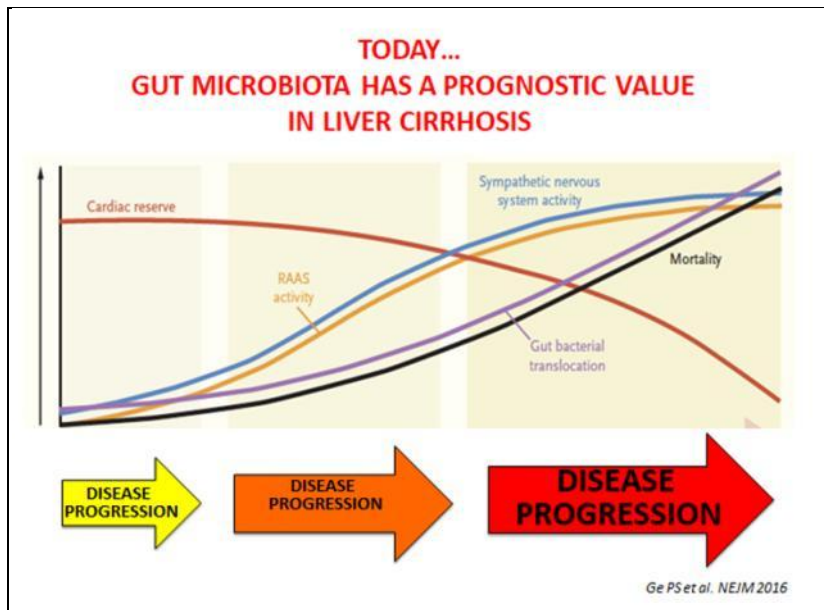
La tipologia e l'attività del microbiota possono essere una delle cause più importanti del danno pluriorganico indotto dall'assunzione dell'alcol^{18, 19}.



Per quanto si riferisce in particolare all'ipertensione portale, numerose sono state le ricerche che dimostrano come il microbiota influisce nella genesi della emodinamica enteroepatica²⁰.

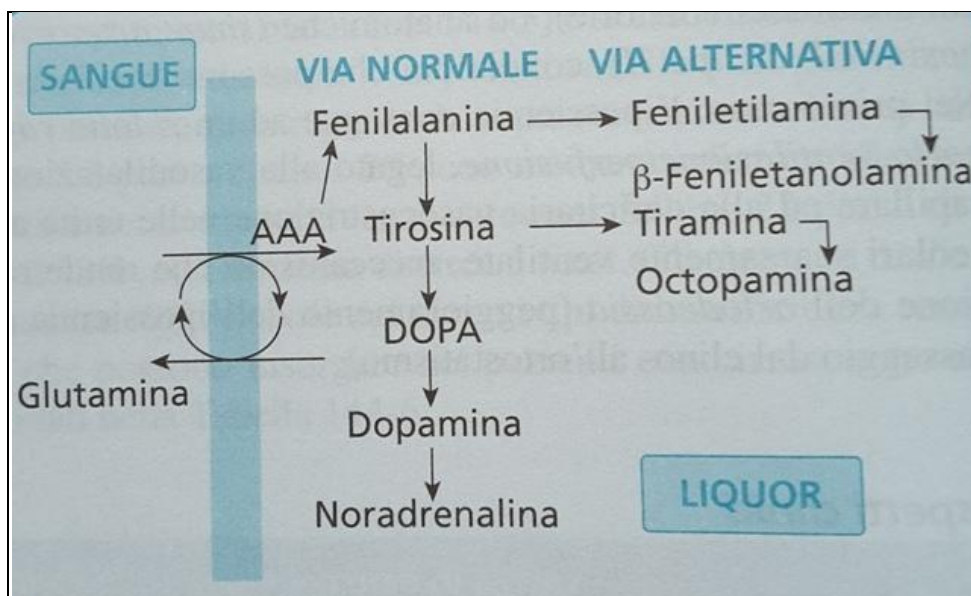


È stato in particolare dimostrato come lo studio del microbiota intestinale può rappresentare un fenomeno prognostico nella cirrosi epatica²¹.



Per quanto si riferisce all'encefalopatia epatica, questa può essere definita come una sindrome neuropsichiatrica caratterizzata da alterazioni cognitive, emotivo-affettive, comportamentali e della motilità fine. La sua patogenesi è complessa e non completamente chiarita, ma un ruolo fondamentale è giocato dalla ridotta detossificazione epatica di sostanze neurotossiche provenienti dall'intestino e quindi dall'azione della flora batterica intestinale.

Attraverso meccanismi spiegati nella figura il quadro clinico della sindrome si verifica in grado diverso.



Tab. 144-7. Stadiazione dell'encefalopatia epatica secondo West-Haven

Grado di Encefalopatia	Stato di coscienza	Funzione intellettuale	Personalità comportamento	Alterazioni neuromuscolari
Grado I	Sonnolenza Insonnia Inversione ritmo nictemerale	Difficoltà di calcolo Difficoltà di concentrazione	Euforia/depressione Vacuità Irritabilità	Tremore Incoordinazione Scrittura alterata Asterixis
Grado II	Risposte rallentate agli stimoli Letargia Iniziale disorientamento	Perdita della nozione del tempo Amnesia Grave difficoltà di calcolo	Disinibizione Alterazioni della personalità Ansietà/apatia Comportamento inappropriato	Linguaggio disarticolato Iperreflessia Atassia
Grado III	Disorientamento Stato confusionale Stupore (risvegliabile)	Perdita della nozione dello spazio Incapacità di calcolo	Comportamento bizzarro Episodi di violenza Paranoia	Iperreflessia Nistagmo Clono Segno di Babinski Rigidità
Grado IV	Incoscienza	Assente	Assente	Dilatazione pupillare Opistotono Coma

A questa nostra presentazione seguiranno quelle degli altri partecipanti al convegno, che possono essere così indicizzate:

- G. Ianiro: il microbiota intestinale
- G. A. Vassallo: encefalopatia correlata ad abusi di alcol
- F. R. Ponziani: nuovi aspetti dell'encefalopatia epatica: influenza dei flussi intracranici e dell'ipertensione
- C. Mosoni: caso clinico: quale tipo di encefalopatia?
- G. Cammarota: il trapianto di microbiota intestinale.

BIBLIOGRAFIA

1. Zocco MA, Garcovich M, Ponziani FR. Malattie del fegato. In: Gasbarrini A. Il Microbiota Intestinale – il 4° organo dell'apparato digerente – composizione, funzioni e patologie correlate. Roma: Verduci Editore, 2013; 25-31.
2. Mehal WZ. The gut-liver axis: a busy two-way street. *Hepatology* 2012; 55: 1647-9.
3. Gasbarrini G, Morelli A. Malattie del fegato, delle vie biliari e del pancreas. In: Trattato di Medicina Interna. Padova: Piccin, 2010. Vol. 9.
4. Bonvicini F, Gautier A, Gardiol D, Borel GA. Cholesterol in acute cholestasis induced by tauroithocholic acid. A cytochemical study in transmission and scanning electron microscopy. *Lab Invest* 1978; 38: 487-95.
5. Gasbarrini G. Le membrane epatocitarie in condizioni normali, nella colestasi extraepatica sperimentale e dopo trattamento in vitro con acido desossicolico: studio ultrastrutturale e biochimico. In: Riunione Monotematica AISF 1977. Trasferimento epato-biliare degli anioni organici. Trieste, 27 maggio 1977; 29.
6. Bourguès M, Small DM, Dervichian DG. Biophysics of lipid associations. 3. The quaternary systems lecithin-bile salt-cholesterol-water. *Biochim Biophys Acta* 1967; 144 :189-201.

7. Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. *J Clin Invest* 1968; 47: 1043-52.
8. Fremont-Rahl JJ, Zhongming GE, Umana C, et al. An analysis of the role of the indigenous microbiota in cholesterol gallstone pathogenesis. *PLoS ONE* 2013; doi.org/10.1371/journal.pone.0070657.
9. Wu T, Zhang Z, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study. *BMC Genomics* 2013; 14: 669.
10. Madan K, Batra Y, Panda SK, et al. Role of polymerase chain reaction and liver biopsy in the evaluation of patients with asymptomatic transaminitis: implications in diagnostic approach. *J Gastroenterol Hepatol* 200;19: 1291-9.
11. Dujovne CA. Side effects of statins: hepatitis versus "transaminitis"-myositis versus "CPKitis". *Am J Cardiol* 2002; 89: 1411-3.
12. Charles EC, Olson KL, Sandhoff BG, McClure DL, Merenich JA. Evaluation of cases of severe statin-related transaminitis within a large health maintenance organization. *Am J Med* 2005; 118: 618-24.
13. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in gnotobiotic mouse model. *Infect Immun* 1979; 23: 403-11.
14. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 486-97.
15. Faggioli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post- liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014; 60: 1075-89.
16. Hackstein CP, Assmus LM, Welz M, et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis *Gut* 2017; 66: 507-18.
17. Tuomisto S, Pessi T, Collin P, Vuento R, Aittoniemi J, Karhunen PJ. Changes in gut bacterial populations and their translocation into liver and ascites in alcoholic liver cirrhotics. *BMC Gastroenterol* 2014; doi: 10.1186/1471-230X-14-40.
18. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 30-6.
19. Hartmann P, Seebauer CT, Schnabl B. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39: 763-75.
20. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 450-5.
21. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 767-77.

Prof. Giovanni Gasbarrini, Professore Emerito di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Dott.ssa Carolina Mosoni, Istituto di Medicina Interna, Gastroenterologia e Malattie del Fegato, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico Gemelli, Roma

Dott.ssa Fiorenza Bonvicini, Istituto di Semeiotica Medica, Università degli Studi di Bologna

Per la corrispondenza: g.gasb@libero.it