

Hcc su epatopatie non virali: dalla diagnosi al trapianto

A. Pellicelli

Introduzione

Sebbene infezioni virali croniche come l'Epatite B (HBV) e l'epatite C siano importanti fattori di rischio per epatocarcinoma (HCC) in particolare quando sia anche presente una cirrosi epatica, altre cause di epatopatia non virale possono favorire l'insorgenza dell'HCC.

Cause non virali di Epatocarcinoma sono riportate in **Tabella1**.

CAUSE NON VIRALI FAVORENTI HCC	PATOGENESI
NAFLD/NASH	Stress Ossidativo, TLR attivazione iperespressione NF-kB Attivazione JNK
Diabete	Stress ossidativo
Obesità	Stress ossidativo
Alcool	Indiretto (cirrosi) e DNA metilazione
Emocromatosi	Indiretto (cirrosi) Stress ossidativo
Contraccettivi orali	Promotori oncogenesi
Malattia di Wilson	Indiretto (cirrosi)
Epatite Autoimmune	Indiretto (cirrosi)
Alfatossina B1	Mutazione codone 249
Alfa1 antitripsina	Indiretto (cirrosi)
Agenti Chimici (N nitroso, Thorotrast)	Inattivazione di geni oncosoppressori

Tabella 1

Mentre nel caso della malattia di Wilson, dell'abuso alcolico e dell'emocromatosi la comparsa di un HCC è dipendente dalla presenza della cirrosi epatica, nel caso della steatoepatite non alcolica (NASH), del danno da agenti chimici o da estrogeni più fattori diversi dalla cirrosi possono concorrere alla comparsa di un HCC. Pertanto è di estrema importanza prendere atto di come l'HCC possa insorgere anche su di un fegato non cirrotico.

La NASH è caratterizzata istologicamente dalla presenza di micro e macrovacuoli di grasso a livello del lobulo epatico associata ad infiltrato linfomonocitario non esclusivo della zona 3 del lobulo epatico che testimonia una successiva fase infiammatoria. La fibrosi epatica è un processo progressivo ed è l'esito di un danno continuativo nel tempo.

L'HCC pertanto nel caso della NASH può insorgere su di un fegato affetto sia da una epatopatia cronica che da una cirrosi. Il tipico paziente con NASH non cirrotico che presenta un HCC è di età >60, di sesso maschile (M>F) e affetto da sindrome metabolica. La sindrome metabolica è alla base della NASH. La definizione della sindrome metabolica è riportata nella **Tabella 2**.

FATTORI DI RISCHIO	DEFINIZIONE LIVELLI
OBESITA' ADDOMINALE -Uomini -Donne	CIRCONFERENZA VITA >102 CM >88 cm
TRIGLICERIDI	>150 mg/dL
HDL colesterolo -Uomini -Donne	<40 <50
PRESSIONE ARTERIOSA	≥130/85
GLUCOSIO A DIGIUNO	≥110

Tabella 2

È stato ampiamente dimostrato come i fattori di rischio per la sindrome metabolica siano singolarmente associati ad un maggiore rischio di sviluppare l'HCC.

OBESITÀ

L'Obesità è associata a diversi tipi di neoplasia compreso l'HCC. Differenti studi clinici hanno messo in evidenza come vi sia un'alta incidenza di HCC in pazienti con BMI elevato^{1, 2}.

DIABETE

Il diabete e l'insulino resistenza fanno parte della sindrome metabolica e sono entrambi fattori di rischio indipendenti per l'insorgenza di HCC. El Serag et al. hanno chiaramente dimostrato in una metanalisi che prendeva in considerazione 13 studi caso controllo che vi era una stretta associazione tra diabete ed HCC³.

FERRO

Nell'ambito della NASH l'accumulo intraepatocitario del Ferro²⁺ può contribuire alla infiammazione e alla cancerogenesi. Sorrentino et al. hanno dimostrato in un elegante articolo come il deposito intracellulare degli epatociti espresso come HIS (Hepatocyte iron score) sia di molto maggiore nei casi di NASH con HCC rispetto a pazienti NASH senza HCC⁴.

Patogenesi HCC in pazienti con NASH

Nella **figura 1** sono riportati i differenti meccanismi eziopatogenetici alla base della NASH.

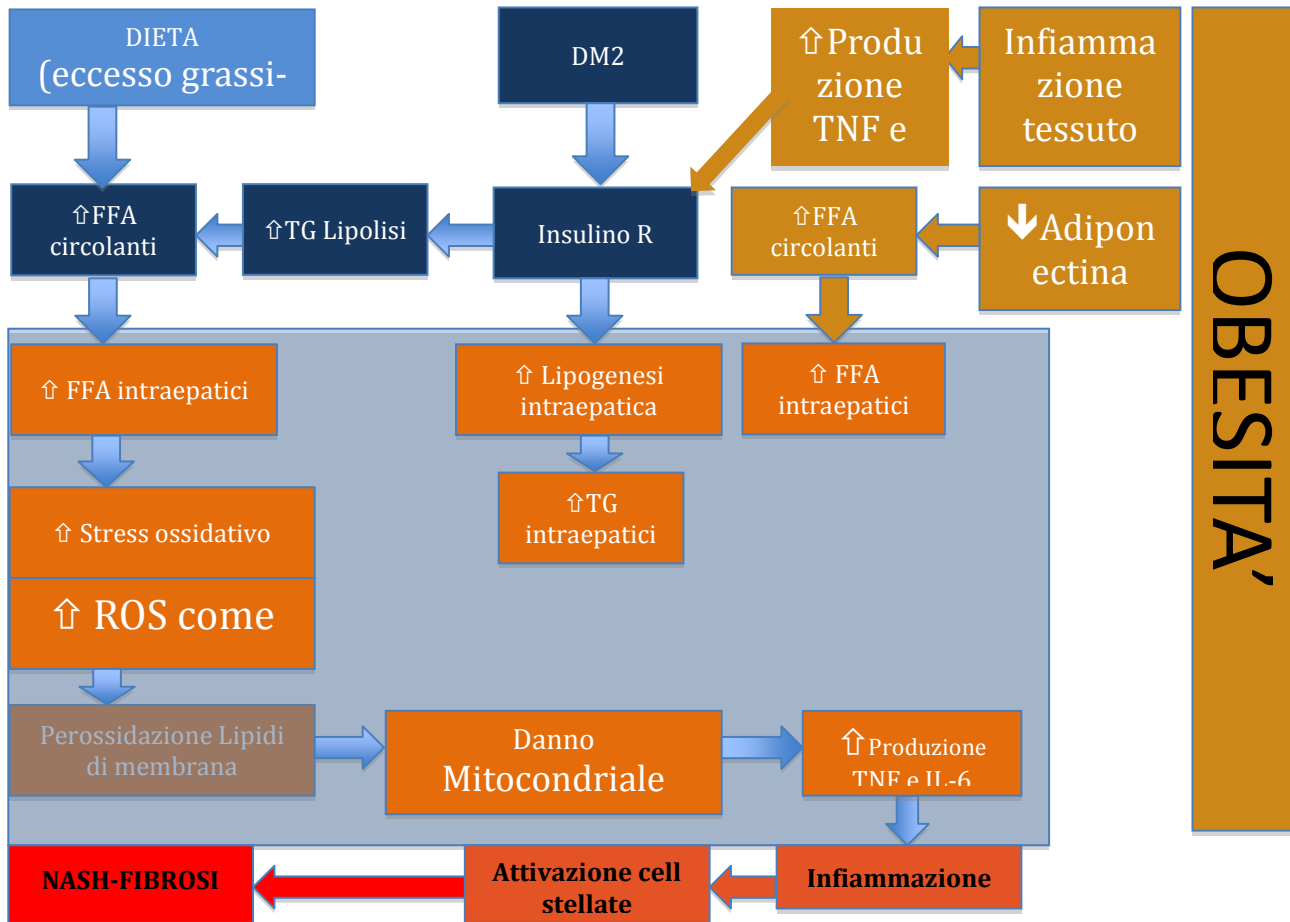


Figura 1

L'aumento degli acidi grassi liberi nel citoplasma dell'epatocita indotto dalla dieta ricca di grassi, dal diabete mellito, dall'insulino resistenza e dalla riduzione dell'adiponectina in pazienti obesi induce all'interno della cellula uno stress ossidativo con produzione di ROS come H_2O_2 , O_2^- , OH^- e un aumento della produzione di citochine come TNF α ed IL-6. I ROS sono in grado di produrre una perossidazione dei lipidi di membrana con danno mitocondriale e cellulare. Di contro un aumento delle citochine e quindi lo stimolo infiammatorio che ne deriva è in grado di indurre un aumento della produzione di Epcidina. L'aumento della Epcidina è in grado di ridurre sia l'assorbimento intestinale del ferro inibendo la Ferroportina (trasportatore del ferro transmembrana) ma anche di ridurre l'efflusso del ferro dagli epatociti e dai macrofagi. Tale meccanismo aumenta in modo esponenziale la concentrazione del Fe^{2+} all'interno dell'epatocita. I valori aumentati sierici della Ferritina sono espressione del sovraccarico di ferro all'interno degli epatociti.

I meccanismi sopra riportati in maniera semplicistica sono alla base della patogenesi della NASH. Come questi meccanismi patogenetici si traducano in un

aumentato rischio di sviluppare un HCC in assenza di cirrosi dell'organo sono illustrati nella **Figura 2**.

NASH E ONCOGENESI

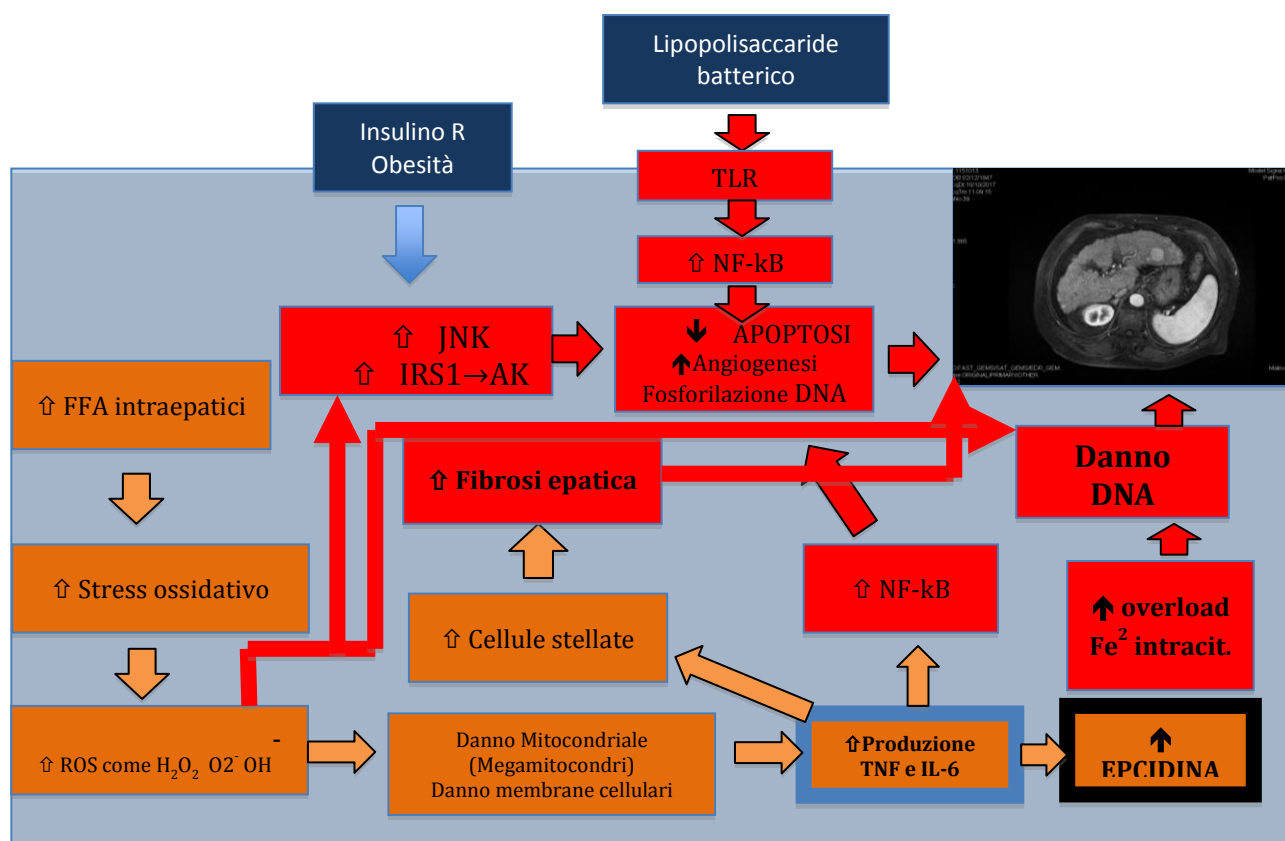


Figura 2

Si evidenzia dalla **figura 2** come lo stress ossidativo ed in particolare la produzione di un eccesso di ROS sia di per sé in grado di attivare una chinasi denominata JNK (c-jun aminoacid chinasi), un fattore nucleare implicato nella riduzione dell'apoptosi cellulare. Il JNK è attivato anche tramite in modo indiretto dall'insulino resistenza.

L'insulino resistenza e la conseguente iperinsulinemia è in grado mediante il recettore IRS1 di attivare una altra chinasi denominata Protein chinasi B (AKT). Tale protein chinasi (AKT) è in grado di aumentare la produzione della Ciclina D1 e over-esprimere il recettore per il PDGF-C (Platelet derived factor C). Questi ultimi due fattori favoriscono la replicazione cellulare e l'epatocarcinogenesi.

Lo stress ossidativo intracellulare inoltre determina una sovra produzione di citochine infiammatorie come il TNF alfa e IL-6. Tali citochine incrementano la produzione di Epcidina realizzando un sovraccarico del ferro intraepatocitario e quindi un danno del DNA mediato da eccesso di Ferro favorente mutazioni in senso neoplastico. Inoltre l'iperproduzione delle citochine è in grado di aumentare la produzione del fattore nucleare NF-kB. L'espressione anomala del fattore NF-kB (eccesso) è associato all'insorgenza di vari tipi di neoplasie. I lipopolisaccaridi batterici di derivazione intestinale favoriti dalla

traslocazione e che pervengono al fegato tramite la vena porta attivano il Toll like receptor (TLR) in grado anch'esso di iperattivare il fattore nucleare NF-kB.

Tali eventi complessi possono nel paziente con NASH determinare una aumentato rischio di epatocarcinogenesi anche se fattori genetici tipici dell'individuo sono necessari per estrinsecare dal punto di vista fenotipico l'HCC.

BIBLIOGRAFIA

1. Møller H, Møllemaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344-50.
2. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4742-54E1.
3. Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-80.
4. Sorrentino P, D'Angelo S, Ferbo U, Micheli P, Bracigliano A, Vecchione R. Liver iron excess in patients with hepatocellular carcinoma developed on non-alcoholic steato-hepatitis. *J Hepatol* 2009; 50: 351-7.

Dott. Adriano Pellicelli

Direttore U.O.C. Malattie del Fegato. Dipartimento Interaziendale Trapianti.

Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini Roma.

Per la corrispondenza: a.pellicelli@scf.gov.it