

Fegato e COVID-19

Cristina Angonese

Le osservazioni cliniche in corso di infezione da COVID-19 hanno evidenziato spesso un coinvolgimento extrapolmonare dovuto all'infezione virale. Le forme severe di infezione da COVID-19, in particolare, possono portare a una vera e propria *multi-organ failure* (MOF), situazione che si associa a elevata mortalità. In questi casi, età, severità dell'infezione ed eventuali comorbidità costituiscono fattori prognostici importanti di *outcome* infausto.

Si sono accumulate nel tempo numerose evidenze che dimostrano come in corso di infezione da COVID-19 si sviluppino anche un interessamento epatico. In effetti nei soggetti ospedalizzati per COVID-19 si osservano frequentemente anche alterazioni dei test di funzione epatica, sia in senso di epatocitolisi (AST e ALT) che di colestasi (GGT e ALP) e di sintesi epatica (albumina e INR).

In particolare, sono state osservate alterazioni di AST, all'ammissione in ospeda-

le, in una percentuale di pazienti variabile dal 4 al 53% e innalzamento di ALT nel 4-33%. Va sottolineato che un rialzo delle transaminasi si può verificare, come noto, anche in seguito a danno miositico anziché epatico. Infatti, anche un altro marcatore di danno muscolare, la creatinina-chinasi (CK), risulta elevato nel 14% dei pazienti COVID-19. L'aumento sia di AST che di ALT, a valori di oltre 5 volte il valore normale, si correla a malattia severa e ad aumento degli indici di flogosi. Meno frequentemente sono invece state descritte alterazioni lievi di gamma-glutamilttransferasi (GGT), fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina (nel 13-54%, 2-5% e 1-18%, rispettivamente). L'albumina risulta ridotta nel 55% dei pazienti COVID-19 ospedalizzati e questa riduzione si associa a una aumentata severità di malattia. In particolare, l'ipoalbuminemia rappresenta un predittore indipendente di mortalità. Nei soggetti con malattia COVID-19 severa, sono stati descritti anche bassi livelli di prealbumina, indice di ridotta capacità di sintesi epati-

ca. L'ipoalbuminemia però, oltre a essere dovuta a una ridotta sintesi epatica, può essere la conseguenza di un aumento della permeabilità capillare, evento che spesso si verifica in corso di infiammazione sistemica, quale quella che si insatura in presenza di COVID-19, con conseguente stravasos di albumina nell'interstizio. Infine, anche la malnutrizione, dovuta alla cessazione di un normale apporto alimentare in corso di infezione, può giocare un ruolo nella riduzione dei livelli circolanti di albumina.

Ritornando al coinvolgimento epatico, va detto che questo generalmente non è così severo da causare conseguenze gravi al paziente e/o da portare a morte il soggetto affetto e che spesso non è richiesto alcun trattamento medico o specifiche indagini diagnostiche invasive per accertarne etologia e severità.

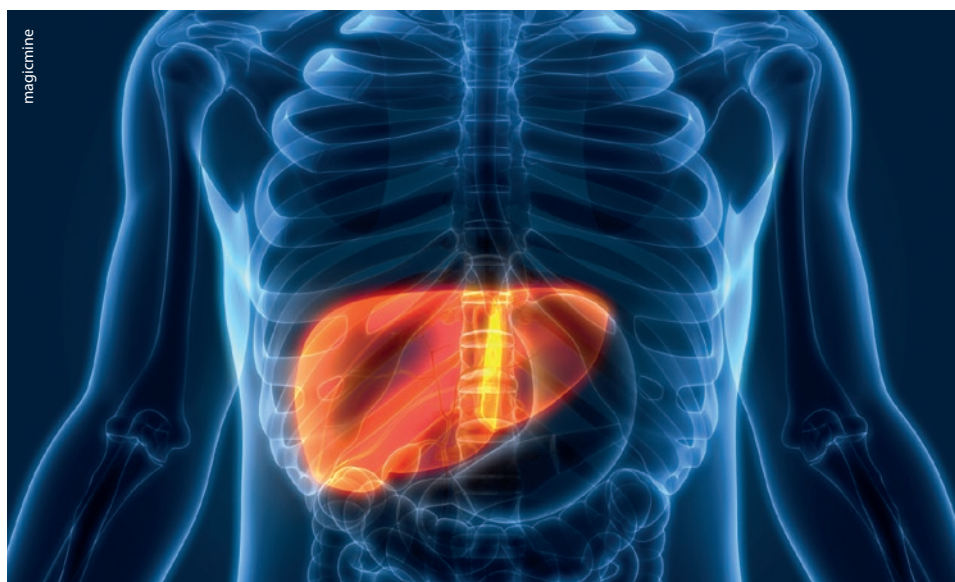
Se invece le alterazioni degli indici di danno epatico vengono riscontrate successivamente all'ammissione in ospedale, la spiegazione più frequente è che queste alterazioni siano dovute all'azione poten-

zialmente epatotossica di numerosi dei farmaci che vengono utilizzati nella terapia della malattia da SARS-CoV-2, tra i quali vanno ricordati remdesivir, lopinavir/ritonavir, paracetamolo, antibiotici e steroidi.

Particolare attenzione deve essere posta al potenziale impatto dell'infezione virale su patologie croniche eventualmente preesistenti, come per esempio epatopatie croniche avanzate, quali la cirrosi epatica, le malattie epatiche associate a disfunzione metabolica (MAFLD) e le epatiti croniche.

Una metanalisi di 107 lavori pubblicati condotta in India, studi che avevano preso in considerazione complessivamente 20.874 pazienti affetti da COVID-19, ha cercato di fare chiarezza su alcuni dei punti più controversi:

- ▶ quale sia la prevalenza dei casi di malattia cronica epatica preesistente nel totale dei COVID-19 positivi;
- ▶ quale sia l'incidenza delle alterazioni degli indici epatici all'esordio e nel corso di malattia da COVID-19;
- ▶ che influenza abbia l'alterazione degli



enzimi epatici nei soggetti con malattia epatica preesistente sull'*outcome* del COVID-19.

In questa metanalisi, la prevalenza di malattia epatica cronica nota, e cioè preesistente, in soggetti con malattia da COVID-19 è risultata essere di circa il 3,9%. Gli indici epatici valutati in questi pazienti sono stati AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina, albumina, INR e alterazioni degli enzimi epatici si sono verificate in circa il 20% dei soggetti, alla presentazione dell'infezione, per raggiungere circa il 25% nel corso della stessa. Lo studio ha dimostrato che, tuttavia, alterazioni degli indici epatici sono state osservate frequentemente anche in soggetti senza storia di patologia epatica. In quest'ultimo caso si è trattato per lo più di innalzamento delle transaminasi, anche se talvolta persistente per lungo periodo.

In questo studio, come peraltro in altre esperienze in letteratura, alterazioni severe degli indici epatici si associavano a una maggior gravità della malattia e a tassi più elevati di mortalità. Nessuna differenza statisticamente significativa di questi due parametri è invece stata dimostrata tra soggetti con epatopatia cronica preesistente rispetto a soggetti senza malattia epatica sottostante, a sottolineare come la presenza di patologia cronica di fegato non sembri influenzare l'*outcome* dell'infezione da COVID-19, sia in termini di severità che di mortalità.

Un discorso a parte merita l'epatite autoimmune, patologia che richiede terapia immunosoppressiva che potrebbe influenzare il decorso dell'infezione da COVID-19. In realtà studi recenti hanno dimostrato che la terapia immunosoppressiva utilizzata non induce un aumento di rischio di *outcome* severo nei soggetti affetti. In questi pazienti i parametri che condizionano una

evoluzione severa di malattia sono l'età e la gravità dell'epatopatia di base, indipendentemente dall'immunosoppressione.

Diverso è invece il discorso riguardante la malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MAFLD), un tempo nota come NAFLD, che si associa a obesità, diabete mellito, ipertensione arteriosa, tutti fattori, insieme all'età, ritenuti di rischio per lo sviluppo di una malattia COVID-19 severa. In particolare, i pazienti affetti da MAFLD con obesità presentano un rischio significativamente più elevato di sviluppare malattia severa.

Esiste poi una percentuale di pazienti affetti da COVID-19, stimata intorno al 25%, che sviluppa una epatopatia da farmaci o *drug-induced liver injury* (DILI). I farmaci implicati nello sviluppo di una DILI sono innanzitutto il remdesivir, che causa generalmente aumento delle transaminasi e lo fa in circa il 25% dei casi, il lopinavir/ritonavir (37%), che determina prevalentemente iperbilirubinemia e ipertransaminasemia. Vanno ovviamente ricordati anche il paracetamolo, gli antibiotici e gli steroidi, farmaci utilizzati in corso di COVID-19, tutti potenzialmente epatotossici. Da studi preliminari, l'idrossiclorochina non sembra causare alterazione significativa degli indici epatici. Generalmente queste forme di DILI determinano alterazioni bioumorali di lieve entità, transitorie, che comunque non mettono a rischio la vita dei pazienti e richiedono la sospensione della terapia solo in rari casi.

Il meccanismo di azione del danno del SARS-CoV-2 sulla cellula epatica non è del tutto chiaro e coinvolge verosimilmente una patogenesi multifattoriale. Il virus potrebbe per esempio diffondersi al fegato attraverso il circolo entero-epatico ed entrare nelle cellule attraverso recettori per l'enzi-

ma *angiotensin-converting enzyme* (ACE2). Questi recettori sono presenti sulle cellule del polmone, del fegato, delle vie biliari e anche negli enterociti. In quest'ottica, è stata ricercata la presenza del virus negli epatociti e nei biliociti ma non sempre questa è stata sempre documentata, con tecnica PCR, con risultati erratici e ancora una volta senza chiara correlazione con il tipo e la severità del danno. Queste osservazioni suggeriscono quindi che vi siano altri meccanismi di danno. Sicuramente esiste anche un meccanismo mediato da citochine infiammatorie (tempesta citochinica). Il virus infatti causa la ben nota sindrome da *distress* respiratorio (ARDS) e una risposta infiammatoria sistemica (SIRS) che potrebbero causare ipossia e ischemia a livello del fegato (epatite ipossica). Anche le alterazioni emodinamiche legate alla ventilazione meccanica possono causare riduzione della perfusione dell'arteria epatica e di conseguenza danno epatico di tipo ipossico. Il virus SARS-CoV-2 inoltre infetta le cellule endoteliali, causando un quadro di endotelite diffusa (nel polmone, cuore, rene, tratto gastroenterico, fegato) sia con un'azione diretta che immunomediata, con conseguente necrosi delle cellule epatocitarie.

L'istologia del fegato in pazienti con infezione COVID-19 e danno epatico dimostra una steatosi microvescicolare moderata e diffusa. Oltre alla steatosi, la biopsia epatica *post-mortem* di soggetti con COVID-19 severa, evidenzia trombosi vascolare, infiammazione lobulare e spesso fibrosi portale. Per quanto riguarda la trombosi microvascolare intraepatica, è noto lo stato di ipercoagulabilità, che richiama i quadri di coagulazione intravascolare disseminata (CID), con microangiopatia e formazione di trombi,

determinato dal virus SARS-CoV-2 a livello polmonare e fenomeni del tutto simili anche a livello epatico. L'aumento del D-dimero e l'allungamento del tempo di protrombina, frequentemente evidenziati in questi pazienti, lo confermano.

È stato suggerito che nei pazienti con danno epatico in corso di COVID-19 un ruolo importante nella diagnosi lo possano giocare anche le tecniche d'immagine come la tomografia assiale computerizzata (TC). Uno studio retrospettivo cinese condotto su 178 pazienti con malattia polmonare da COVID-19 ha esaminato le immagini TC, ottenute senza utilizzo di mezzo di contrasto, sia a livello polmonare che dell'addome superiore. I pazienti sono stati suddivisi in base alla presentazione clinica, ai risultati degli esami ematochimici e gli aspetti TC, in forme lievi, severe e critiche. I parametri bioumorali epatici presi in considerazione in questo lavoro sono stati ancora una volta AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina, albumina e INR. È emerso in particolare come l'ipoalbuminemia e l'aumento dei livelli di AST si riscontravano più frequentemente nel gruppo di pazienti con malattia definita critica. Le alterazioni epatiche più comuni in TC erano rappresentate dall'ipodensità del fegato (espressa come rapporto tra la densità del fegato e quella della milza) e dall'attenuazione della steatosi in sede pericolecistica. In questo studio l'ipodensità epatica era dimostrata nel 26% dei casi, con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. Il 47% dei soggetti con ipodensità epatica apparteneva al gruppo dei casi con malattia COVID-19 severa. L'attenuazione della steatosi pericolecistica era invece presente nel 21% dei pazienti, senza tuttavia che venisse raggiunta una differenza statisticamente significativa tra i gruppi. La

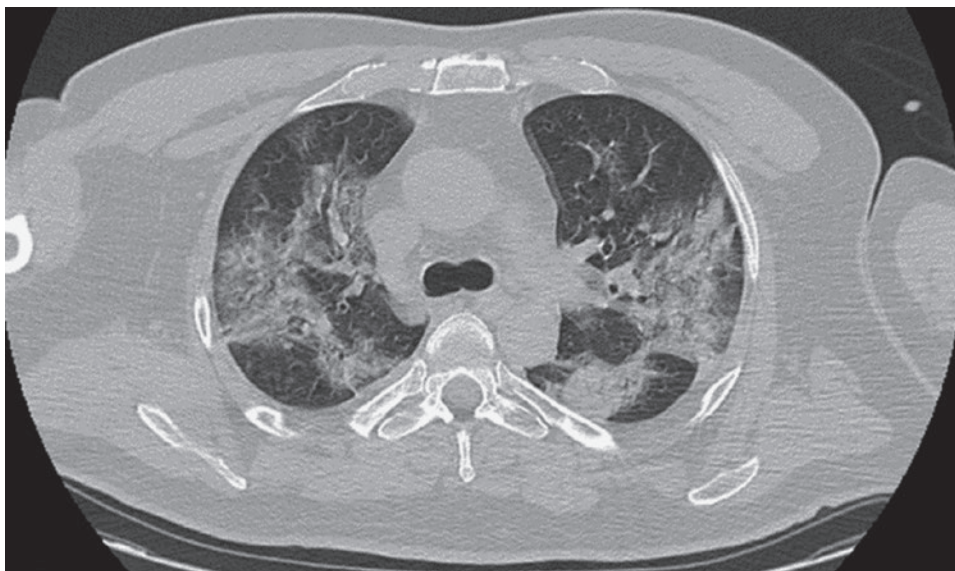


Figura 1. Quadro polmonare TC di pazienti con infezione severa da COVID-19.

gravità del quadro polmonare alla TC (Figura 1) e l'entità dell'ipodensità del fegato correlavano con la severità di malattia. I risultati dello studio cinese hanno dimostrato dunque che vi è correlazione tra gravità del profilo clinico, alterazione degli indici epatici e alterazioni radiologiche sia polmonari che epatiche.

In conclusione, gli studi riportati in letteratura confermano l'impressione diffusa tra i clinici, che l'infezione da SARS-CoV-2 rappresenti una sindrome da disfunzione multiorgano. Il coinvolgimento epatico, sia pur frequente, nella maggior parte dei casi è di rilevanza clinica limitata e spesso non richiede trattamento medico. Le correlazioni dimostrate tra alterazioni degli indici bioumorali epatici, alterazioni radiologiche e severità di malattia, permettono tuttavia di identificare precocemente un gruppo di pazienti ad alto rischio e di concentrare su questi l'attenzione. Sono comunque necessari ulteriori studi che confermino queste conclusioni e facciano

chiarezza in termini prognostici e di strategie terapeutiche da adottare.

Bibliografia di riferimento

- BERTOLINI A, VAN DE PEPPEL IP, BODEWES FAJA, ET AL. *Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis.* Hepatology 2020;72:1864-72.
- CAI Q, HUANG D, YU H, ET AL. *COVID-19: abnormal liver function tests.* J Hepatol 2020;73:566-74.
- JOTHIMANI D, VENUGOPAL R, ABEDIN MF, ET AL. *COVID-19 and the liver.* J Hepatol 2020;73:1231-40.
- KULKARNI AV, KUMAR P, TEVETHIA HV, ET AL. *Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19.* Aliment Pharmacol Ther 2020;52:584-99.
- LEI P, ZHANG L, HAN P, ET AL. *Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury.* Hepatol Int 2020;14:733-42.