



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA / RI0050

(come da DGR 962 del 2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi www.malattierare.toscana.it)

Professionisti Responsabili del PDTA

Prof.ssa Maurizia Brunetto Prof. Santino Marchi - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

1. Definizione

La *colangite sclerosante primitiva (CSP)* è una malattia cronica colestatica ad eziologia non nota e patogenesi autoimmune. Si caratterizza per un processo infiammatorio e fibrotico cronico delle vie biliari intra ed extraepatiche che conduce ad una progressiva ed irregolare obliterazione delle vie biliari con formazione di stenosi multiple e colestasi. Tale processo comporta una progressiva degenerazione in senso fibro-cicatriziale del fegato fino allo sviluppo di cirrosi e delle sue complicanze (ipertensione portale ed insufficienza epatica). La CSP è una malattia che espone al rischio di colangiocarcinoma.

Il 60-80% dei pazienti con CSP è affetto da una malattia cronica intestinale (MICI), in particolare da retto colite ulcerosa. Questi pazienti presentano un aumentato rischio di cancro del colon e della colecisti.

Viene definita *Colangite sclerosante a piccoli dotti* una forma di colangite caratterizzata da segni clinici, biochimici e quadro istologico compatibile con CSP ma con quadro colangiografico normale.

Alcuni pazienti presentano simultaneamente o in modo sequenziale alterazioni biochimiche, sierologiche ed istologiche dell'epatite autoimmune e contemporaneamente quadro colangiografico caratteristico della CSP; tali forme vengono definite *Sindromi da Overlap tra CSP ed Epatite autoimmune*. L'incidenza della variante overlap CSP/epatite autoimmune è particolarmente frequente in età pediatrica (10-20%) e viene definita *Colangite sclerosante autoimmune*. La colangite sclerosante autoimmune può manifestarsi anche in età neonatale oltre che nel bambino e nel giovane adulto; è comune l'associazione con MICI. E' opportuno identificare correttamente questi pazienti al fine di affiancare alla terapia della sindrome colestatica un trattamento immunosoppressivo per il controllo della componente autoimmune. Il *gold standard* per la diagnosi di overlap tra CSP/epatite autoimmune è rappresentato dalla biopsia epatica ove è importante identificare le caratteristiche istologiche di entrambe le condizioni: l'aggressione dei dotti biliari, la fibrosi periduttulare, l'epatite da interfaccia, l'infiltrato linfo-plasmacellulare e la necrosi periportale.

E' stata di recente descritta una forma di *Colangite sclerosante caratterizzata da elevati livelli di Immunoglobuline IgG 4* ad eziologia ignota ma che presenta profilo biochimico e quadro colangiografico sovrapponibili alla CSP, coinvolge più spesso i dotti biliari extra-epatici e si associa ad epatite ed a pancreatite autoimmune; contrariamente alla CSP classica è meno frequente l'associazione con le MICI. Caratteristica della CSP IgG 4 positiva è la buona risposta alla terapia steroidea.

CSP in età pediatrica

I criteri utilizzati per la CSP in età pediatrica sono gli stessi che vengono utilizzati in età adulta.



In età pediatrica la colangite sclerosante autoimmune è più frequente rispetto all'età adulta e colpisce parimenti maschi e femmine. Sono stati recentemente definiti i criteri per la diagnosi della malattia; essi sono rappresentati dalla presenza di elevati livelli di Ig, positività per ANA e/o ASMA, epatite dell'interfaccia all'esame istologico (comuni all'epatite autoimmune) e alterazione dei dotti rilevabile alla colangiografia.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R10050.

La CSP deve essere sospettata in tutti pazienti con le seguenti caratteristiche:

1. asintomatici con colostasi (alterazione di fosfatasi alcalina e γ -GT) con o senza alterazione di transaminasi e bilirubina
2. sintomatici per prurito, ittero con o senza storia di colangiti, con colostasi (alterazione di fosfatasi alcalina e γ -GT) nei quali sia stata esclusa un'ostruzione delle vie biliari extra-epatiche
3. diagnosi di malattia infiammatoria cronica dell'intestino (MICI) e colostasi (alterazione di fosfatasi alcalina e γ -GT)

In età pediatrica la presenza di elevati livelli di fosfatasi alcalina totale non può essere considerata diagnostica visto il fisiologico incremento dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina connesso alla crescita. E' da rilevare peraltro che i livelli di g-GT e fosfatasi alcalina – usualmente alterati nell'adulto – possono anche essere normali o solo lievemente alterati nelle fasi iniziali di malattia del bambino affetto da Colangite sclerosante autoimmune.

La prevalenza della malattia si stima essere compresa fra 5-10 individui /100.0000 ed è predominante nel sesso maschile (rapporto maschi/femmine 2:1). L'età media di insorgenza è 40 anni ma può essere diagnosticata anche nei bambini e negli adolescenti. Dai dati registrati sul Registro Toscano Malattie Rare e da un'indagine effettuata dall'Agenzia Regionale di Sanità della Toscana si stima che negli scorsi 5 anni siano stati visitati in Toscana circa 60 pazienti affetti da CSP.

3. Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

PREMESSA/INTRODUZIONE

La diagnosi di CSP si basa sulla combinazione di manifestazioni cliniche, alterazioni laboratoristiche (in particolare aumento della fosfatasi alcalina e di γ -GT), aspetti caratteristici di imaging (alterazioni ed irregolarità dell'albero biliare caratterizzate da stenosi e dilatazioni) e quadro istologico specifico (ove la colangiografia sia normale e si sospetti la variante a piccoli dotti).

ELEMENTI CLINICI

La diagnosi di CSP non può essere posta solo sulla base della sintomatologia in quanto la malattia può essere asintomatica nel 50% dei casi e sintomi come prurito, astenia, ittero e colangiti recidivanti per quanto pongano il sospetto non sono specifici della malattia. All'esame fisico, il paziente può presentare lesioni da grattamento diffuse su tutto il corpo.



DATI LABORATORISTICI

E' ritenuta essenziale per la diagnosi di CSP un'alterazione degli enzimi di colostasi:

- aumento di fosfatasi alcalina e γ -GT con o senza iperbilirubinemia

Per convenzione l'alterazione degli enzimi di colostasi è considerata cronica se persistente da oltre 6 mesi. Nella popolazione adulta non è definito un livello soglia di alterazione della fosfatasi alcalina per avviare l'iter diagnostico. L'alterazione degli enzimi di citolisi (AST e ALT) può essere presente o meno.

In presenza di alterazione dei suddetti parametri colostatici è indicato procedere alla valutazione di indagini laboratoristiche di II livello, che comprendono:

- indici di funzionalità epatica e colestasi (Bilirubina totale e frazionata; albumina; INR; pseudocolinesterasi; colesterolo)
- parametri immunologici (elettroforesi proteica; IgG, IgA ed IgM)
- auto anticorpi non organo specifici: anti-nucleo (ANA), anti-muscolo liscio (ASMA), anti-microsomi epatici e renali tipo 1 (anti-LKM 1) ed anti-mitocondrio (AMA)
- IgG 4 (per la diagnosi differenziale con la Colangite sclerosante da IgG 4)

Il 60% dei pazienti presenta un aumento delle Ig sieriche (1,5 volte la norma).

La presenza degli autoanticorpi è di frequente riscontro ma non è specifica. La positività per ANA ed ASMA (rilevata nell' 8-77% e ASMA 0-83% dei casi rispettivamente) può fare sospettare l'associazione con l'epatite autoimmune (sindrome da overlap CSP/epatite autoimmune); la positività per AMA consente la diagnosi differenziale con la Colangite biliare primitiva.

Infine, sono da ritenersi di III livello il dosaggio degli anticorpi anti-citoplasmatici dei neutrofili (p-ANCA) e della calprotectina fecale, la cui alterazione presente nel 26-85% dei casi può deporre per la presenza di malattia cronica intestinale localizzata al colon.

ELEMENTI STRUMENTALI

1. Diagnostica non invasiva

L'inquadramento del paziente con CSP prevede il ricorso a diverse metodiche diagnostiche strumentali sia in prima diagnosi che nel follow up.

- *Ecografia epatica*: non è di grande ausilio per la diagnosi di malattia, ma indispensabile per la stadiazione, la diagnosi differenziale e l'identificazione di alcune complicanze, in quanto può fornire informazioni su: i) morfologia del parenchima epatico; ii) presenza di colelitiasi o calcolosi intraepatica; iii) eventuale dilatazione delle vie biliari; iv) segni di ipertensione portale; v) alterazioni della colecisti e/o delle vie biliari indicative di neoplasia
- *Risonanza magnetica nucleare dell'addome superiore con colangiografia (colangio-RM)*: è oggi considerata il *gold-standard* diagnostico per la CSP (sensibilità $\geq 80\%$; specificità $\geq 87\%$), sostituendo la colangio-pancreatografia-retrograda per endoscopica (ERCP) come indagine di prima scelta.

Il quadro colangiografico mostra alterazioni delle vie biliari patognomoniche, che coinvolgono pressoché costantemente le vie biliari intraepatiche e quelle extraepatiche. Meno del 25% dei pazienti ha un coinvolgimento delle sole vie biliari intraepatiche; ancora più raro (5%) l'interessamento delle sole vie biliari extraepatiche. Le alterazioni radiologiche comprendono: irregolarità diffuse o focali della

parete dei dotti; ispessimento delle pareti duttali; stenosi segmentarie brevi anulari; segmenti normali interposti a segmenti dilatati "a corona di rosario"; "scomparsa" dell'albero biliare intraepatico con assottigliamento dei dotti biliari residui. Colecisti, dotto cistico e dotto pancreatico possono essere coinvolti nella CSP.



La colangio-RM può risultare normale nella cosiddetta CSP variante dei piccoli dotti.

Affinchè l'esame possa giudicarsi adeguato per la diagnosi di CSP sono necessari *i seguenti requisiti tecnici*:

- i) Esecuzione con apparecchiatura 1.5 o 3 Tesla
- ii) Utilizzo di mezzo di contrasto con captazione epatocellulare (Primovist) sia in fase dinamica che epatobiliare (non approvato per l'età pediatrica)
- iii) Rispetto di adeguati intervalli di tempo per l'acquisizione delle immagini post-contrastografiche (20 min almeno in caso di malattia iniziale; fino a 60 min in caso di malattia fibrocicatriziale)
- iv) utilizzo di sequenze pesate in diffusione

Per le suddette ragioni, è necessario che l'esame venga eseguito in centri radiologici di riferimento, dove si sia sviluppata un'adeguata formazione del personale e dove esista una consolidata collaborazione multidisciplinare (radiologo / specialista epatologo / endoscopista / chirurgo).

- *L'elastometria epatica mediante Fibroscan®*: è una tecnica che consente di valutare l'elasticità del fegato (definita "stiffness"), che è influenzata dalla presenza di tessuto connettivale/fibrotico, dalla presenza di infiltrato infiammatorio, da stasi biliare e dalla congestione ematica. Ne consegue che il valore di stiffness deve sempre essere contestualizzato nel singolo paziente. In assenza di fattori confondenti maggiori, si ritiene che valori di Fibroscan® ≥ 9 kPa esprimano una malattia in evoluzione fibrocicatriziale. Il Fibroscan® può essere uno strumento utile per monitorare nel singolo paziente l'evoluzione nel tempo della malattia (la metodica non è validata per l'età pediatrica).

2. Diagnostica invasiva

- *Istologia su campione bioptico*: è l'unica metodica che permette la diagnosi nei casi molto precoci o con interessamento dei piccoli dotti, quando cioè la Colangio-RM può essere negativa. Inoltre, può essere utile per completare la stadiazione della colangiopatia. *La biopsia epatica è sempre indicata in età pediatrica mentre può non essere necessaria se la colangio-RM è diagnostica in età adulta.*

La biopsia è indicata nelle seguenti condizioni:

- i) quando le metodiche di imaging non sono state dirimenti ma solo suggestive di un'alterazione delle vie biliari;
- ii) nel sospetto di CSP dei piccoli dotti biliari;
- iii) nel sospetto di sindrome da Overlap (CSP - epatite autoimmune)
- iv) nella diagnosi differenziale di altre colangiopatie croniche

L'alterazione istologica tipica anche se non patognomonica di CSP è rappresentata dalle lesioni dei dotti biliari con deposizione concentrica periduttulare "a buccia di cipolla" della fibrosi. Per valutare l'impegno fibrotico vengono distinti 4 stadi di malattia: 1) flogosi obliterativa dei dotti biliari; 2) fibrosi periduttale in assenza di epatite da interfaccia; 3) fibrosi perisetale; 4) cirrosi.

Per una corretta diagnosi e caratterizzazione della malattia ed interpretazione del quadro istologico è estremamente importante una collaborazione tra anatomo-patologo e clinico epatologo.

- *Colangio-pancreatografia retrograda perendoscopica (ERCP)*: l'ERCP, la cui sensibilità e specificità è sovrapponibile alla colangioRM, per la sua invasività e le sue potenziali complicanze (pancreatite, colangite, sepsi) è oggi utilizzata quasi esclusivamente a scopo terapeutico nelle seguenti condizioni:



- i) tutte le volte in cui è necessario un trattamento endoscopico delle stenosi o un riscontro citologico (mediante brushing) o bioptico per sospetto colangiocarcinoma;
- ii) in caso di complicanze, quali ad esempio le stenosi delle vie biliari, in cui è richiesta la dilatazione oppure l'inserimento di dilatatori che permettono di aumentare il flusso biliare (stent).

Trattandosi di una metodica i cui operatori devono essere adeguatamente formati deve essere eseguita in centri specializzati.

- *Ecoendoscopia bilio-pancreatica*: è una metodica emergente che sempre più trova impiego nella diagnosi e caratterizzazione delle stenosi delle VB. Sfruttando l'utilità del metodo endoscopico cui si associa la visione ecografica è in grado di fornire importanti informazioni nel caso di stenosi sia benigne che maligne ed è di particolare utilità nella diagnosi di colangiocarcinoma con infiltrazione a manico della VB. Unisce all'accuratezza diagnostica il vantaggio, non secondario, di evitare la contaminazione delle VB.

Trattandosi di una metodica i cui operatori devono essere adeguatamente formati deve essere eseguita in centri specializzati.

- *Colangiografia epatica percutanea (PTC)*: deve essere presa in considerazione solo in casi selezionati, ad esempio in presenza di stenosi invalicabili dei dotti biliari extraepatici alla ERCP.

Trattandosi di una metodica i cui operatori devono essere adeguatamente formati deve essere eseguita in centri specializzati.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Non applicabile

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Nella fase di inquadramento diagnostico deve essere effettuato uno screening eziologico per escludere la concomitante presenza di altri fattori responsabili di danno epatico:

- ricerca dei marcatori sierologici di esposizione ai virus dell'epatite B, C ed A (HBsAg, anti HBc, anti-HCV, IgM anti-HAV)
- anamnesi per valutare l'eventuale consumo di alcol e/o farmaci potenzialmente epatotossici (compreso fitoprodotti e prodotti da banco)
- valutazione del metabolismo glico-lipidico

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

Malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI)

Osteoporosi

Colangiocarcinoma

Aumentato rischio per tumore del colon (in pazienti affetti da MICI)

Aumentato rischio per tumore della colecisti



ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

NB: ABILITA A RUOLI IN RTMR di DIAGNOSI / DIAGNOSI GENETICA/ DIAGNOSTICA CLINICA/
DIAGNOSTICA STRUMENTALE-DI LABORATORIO

Denominazione	Azienda	Referente	Ruolo
U.O. Gastroenterologia Universitaria	AOUPisana	Prof. Santino Marchi	Coordinatore <i>(tutti i ruoli)</i>
U.O. Epatologia	AOUPisana	Prof. Maurizia Brunetto	Diagnosi Controllo Terapia
U.O. Gastroenterologia Clinica	AOU Careggi	Prof Stefano Milani	Diagnosi Controllo Terapia
U.O. Medicina Interna Interdisciplinare	AOU Careggi	Prof Domenico Prisco	Diagnosi e Controllo Terapia
U.O. Medicina Interna ed Epatologia	AOU Careggi	Prof Fabio Marra	Diagnosi e controllo Terapia
S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva	Azienda USL Toscana Centro	Dr Andrea Nucci	Diagnosi e controllo Terapia
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	AOU Siena	Dr Mario Marini	Diagnosi Controllo Terapia
U.O.S. Epatologia	AOU Siena	Prof Stefano Brillanti	Diagnosi e controllo Terapia
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	USL Toscana Centro Empoli	Dr Elisa Lorefice	Diagnosi Controllo Terapia
U.O. Gastroenterologia	USL Toscana Nord Ovest Viareggio	Dr Federico Corti	Diagnosi Controllo Terapia
U.O.Epatologia Pediatria	AOU Meyer Firenze	Dr Giuseppe Indolfi	Diagnosi Controllo Terapia
Ambulatorio Gastroenterologia Pediatria	AOUPisana	Prof Diego Peroni	Diagnosi Controllo Terapia



Radiodiagnostica II	AOUPisana	Dr Piero Boraschi	Diagnosi di laboratorio Controllo
Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio	AOU Careggi	Prof Stefano Colagrande	Diagnosi di laboratorio Controllo
U.O. Anatomia Patologica III	AOU Pisana	Prof. Daniela Campani	Diagnosi istologica
U.O. Immunoallergologia	AOU Pisana	Prof. Paola Migliorini	Diagnosi immunologica
S.D Laboratorio di Patologia Clinica	AOU Pisana	Dr Laura Caponi	Diagnosi laboratoristica

ELENCO STRUTTURE PER CERTIFICAZIONE/COMPLETAMENTO DIAGNOSTICO
NB: ABILITA AL RUOLO CERTIFICAZIONE PER ESENZIONE IN RTMR

Denominazione	Azienda	Referente	Certificazione esenzione in RTMR
U.O. Gastroenterologia Universitaria	AOUPisana	Prof. Santino Marchi <i>(coordinatore)</i>	abilitato
U.O. Epatologia	AOUPisana	Prof. Maurizia Brunetto	abilitato
U.O. Gastroenterologia Clinica	AOU Careggi	Prof Stefano Milani	abilitato
U.O. Medicina Intena Interdisciplinare	AOU Careggi	Prof Domenico Prisco	abilitato
U.O. Medicina Interna ed Epatologia	AOU Careggi	Prof Fabio Marra	abilitabile
S.O.C. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva	Azienda USL Toscana Centro	Dr Andrea Nucci	abilitabile
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	AOU Siena	Dr Mario Marini	abilitato
U.O.S. Epatologia	AOU Siena	Prof Stefano Brillanti	abilitabile
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	USL Toscana Centro Empoli	Dr Elisa Lorefice	abilitato
U.O. Gastroenterologia	USL Toscana Nord Ovest Viareggio	Dr Federico Corti	abilitato
U.O. Epatologia Pediatrica	AOU Meyer Firenze	Dr Giuseppe Indolfi	abilitato



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Ad oggi non è disponibile nessun farmaco con comprovata efficacia per il trattamento della CSP. In base alle Linee Guida Europee l'ac. Ursodesossicolico (UDCA) può essere utilizzato, nonostante non sia stato dimostrato un beneficio sulla progressione della malattia o la sopravvivenza.

Trattamenti che possono trovare indicazione in alcuni pazienti o per controllare le complicanze della malattia

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
UDCA	15 mg/kg * /die	Diagnosi di CSP	Tempo indefinito
Prednisone o Metilprednisolone	2 mg/kg /die	Sindrome da overlap specie nei bambini	Tempo indefinito
Budesonide (<i>off label</i>)	9 → 3 mg/die	Sindrome da overlap (effetti collaterali da steroidi; ci sono scarsissime e poco convincenti evidenze del suo utilizzo in età pediatrica)	Tempo indefinito
Azatioprina **	Adulti: 2-4 mg /kg /die Bambini: max 2.5 mg/kg/die	Sindrome da overlap in caso di non risposta o effetti collaterali da steroidi	Tempo indefinito
Calcio Carbonato	Adulti 1 gr/die Bambini: 600 mg/die	In caso di osteopenia/osteoporosi	Tempo indefinito
Vitamina D	Adulti: 1000 UI/die Bambini: 400 – 1000 UI/die	In caso di osteopenia/osteoporosi osteoporosi monitorando semestralmente i livelli ematici	Tempo indefinito
Bifosfonati		Secondo nota AIFA in caso di osteoporosi	
Propranololo/Carvedilolo	Variabile secondo risposta clinica	Ipertensione portale (profilassi del sanguinamento da varici esofagee)	
Colestiramina	4-12 gr/die	Prurito	Tempo indefinito
Sertralina	25-50-75 mg/die	Se prurito non responsivo alla colestiramina	Tempo variabile
Rifampicina	150-300 mg/die	Se prurito non responsivo (controllando i LFTs)	A cicli di 8-12 settimane
Antibiotici (ciprofloxacina + metronidazolo o vancomicina)		Colangite batterica	



* Non sono raccomandate dosi più alte di UDCA in quanto hanno dimostrato un significativo aumento di complicanze dell'epatopatia rispetto al placebo

** Prima di avviare un trattamento con Azatioprina è necessario eseguire un controllo di Amilasi e Lipasi. In caso di intolleranza ad Azatioprina possono essere utilizzati come farmaci immunosoppressori di seconda scelta: Ciclosporina, Micofenolato Mofetil, Tacrolimus (l'uso di tali farmaci deve essere effettuato da specialisti esperti nella gestione dell'immunosoppressione in ragione dei potenziali effetti collaterali)

E' indispensabile garantire un adeguato trattamento della MICI, se presente. A tal fine si raccomanda di avviare il paziente a centri gastroenterologici di riferimento specializzati nel trattamento di queste patologie croniche intestinali.

INTERVENTI CHIRURGICI ED ENDOSCOPICI/ RADIOLOGICI PERCUTANEI

Tipo di intervento	Indicazioni
ERCP Sfinterotomia endoscopica associata ad eventuale dilatazione di stenosi e posizionamento di stent	In presenza di: <ul style="list-style-type: none">- stenosi dominanti della via biliare extraepatica- Litiasi delle VBI
PTC Dilatazione di stenosi associata ad eventuale posizionamento di drenaggio/stent biliare	In presenza di stenosi biliari dominanti intraepatiche
Trattamenti combinati ERCP-PTC	<ol style="list-style-type: none">1. In presenza di stenosi biliari intra-extraepatiche2. In presenza di stenosi della porzione prossimale della via biliare extraepatica non altrimenti trattabili mediante sola ERCP/PTC
Posizionamento di drenaggio percutaneo	Ascessi/raccolte intraepatici
Resezione delle vie biliari extra epatiche ed epaticodigiunostomia su ansa alla Roux	<ol style="list-style-type: none">1. In caso di stenosi infiammatoria della via biliare extraepatica non altrimenti trattabile con metodiche endoscopiche e/o radiologiche (ERCP/PTC)2. In comprovato/ sospetto adenocarcinoma della via biliare extraepatica in pazienti con buona riserva funzionale epatica (la procedura può essere associata a duodeno-cefalo-pancreasectomia per neoplasie distali sovra pancreatiche)
Trapianto di fegato	<ol style="list-style-type: none">1. cirrosi scompensata con compromissione funzionale2. colangiti batteriche recidivanti non responsive/recalcitranti a trattamento medico e/o endoscopico e/o radiologico3. ittero ingravescente non modificato da



	<p>dilatazioni e/o stenting o non responsivo a terapia medica (es steroidi nelle sindromi da overlap)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. prurito intrattabile 5. epatocarcinoma 6. colangiocarcinoma precoce (recenti evidenze suggeriscono risultati favorevoli a lungo termine per colangiocarcinoma intraepatico in fase iniziale con diam max < 3 cm) 7. tumore (peri)ilare tipo Klatskin (l'esperienza della Mayo Clinic dimostra la possibilità di trapianto per tumori ilari sottoposti a trattamento combinato neoadiuvante brachi e chemioterapico)
Trapianto di fegato associato a duodeno-cefalopancreasectomia	In caso di adenocarcinoma della via biliare distale (sovra pancreatico; generalmente ciò avviene in casi di riscontro intraoperatorio)
Legatura/sclerosi endoscopica di varici esofagee e/o gastriche	Sanguinamento o presenza di varici a rischio di emorragia

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE

Denominazione	Azienda	Referente
U.O. Chirurgia generale e di Fegato	AOU Pisana	Prof Paolo De Simone
U.O. Chirurgia generale e trapianti nell'uremico e diabetico	AOU Pisana	Prof Ugo Boggi
Sezione Dipartimentale di Chirurgia Generale	AOU Pisana	Prof Luca Morelli
U.O. Chirurgia Epatobiliare	AOU Careggi	Prof Paolo Muiesan
Sezione Dipartimentale di Endoscopia Interventistica e Pediatrica	AOU Pisana	Dr Emanuele Marciano
DAI Oncologia e Chirurgia Robotica/Endoscopia Interventistica Avanzata	AOU Careggi	Dr Roberto Manetti
U.O.C. Gastroenterologia ed Endoscopia	AOU Siena	Dr Mario Marini
Dipartimento Radiologia Interventistica	AOU Pisana	Dr Roberto Cioni
Radiologia vascolare ed Interventistica	AOU Careggi	Dr Francesco Mondaini



PIANO RIABILITATIVO

Tipo intervento	Indicazioni
Supporto psicologico	Difficoltà all'accettazione della malattia cronica (in particolare pazienti pediatrici); indicazione al trapianto epatico
Nutrizionista	Correzione del sovrappeso o della malnutrizione Impostazione di dieta nel paziente con cirrosi scompensata
Fisioterapico	Complicanze dell'osteoporosi

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE per il supporto psicologico di pazienti candidati al / o trapiantati di fegato

Denominazione	Azienda	Referente
Dipartimento di Patologia Chirurgica, medica, molecolare e dell'area critica	Università di Pisa	Prof Angelo Gemignani
DAI Chirurgia	AOU Pisana	Dr Alessandra Tongiorgi

Per il supporto nutrizionistico o fisioterapico il paziente può avvalersi di specialisti presenti sul territorio; non è richiesta una competenza specifica per la CSP.



5. Aspetti assistenziali

Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

E' garantita ai pazienti la continuità assistenziale attraverso una rete di comunicazione e collaborazione tra le U.O. Pediatriche e l'U.O. Epatologia dell'AOUPisana e/o degli altri centri di Gastroenterologia presenti sul territorio regionale.

Gravidanza:

La gravidanza non è controindicata in donne affette da CSP a meno che non sia presente cirrosi avanzata con segni di ipertensione portale. Durante la gravidanza la paziente dovrà effettuare un monitoraggio periodico (trimestrale) presso lo specialista epatologo. Il trattamento con UDCA può essere mantenuto in corso di gravidanza.

In corso di gravidanza, è stato segnalato un incremento del prurito (con necessità di induzione anticipata del parto in sporadici casi) e di dolore addominale (riferito dal 25% delle gestanti e dal 33% delle donne in post partum). Non è stato rilevato un peggioramento della funzionalità epatica.

In assenza di cirrosi ed ipertensione portale, la gravidanza è sufficientemente sicura. Nel post partum occorre monitorare la paziente per il rischio di flare epatitici legato a rebound immunologico.

E' consigliabile che la paziente gravida sia seguita presso uno sei seguenti centri specializzati nella gestione di gravidanze ad alta complessità, centri presso i quali è già in atto una consolidata collaborazione tra ginecologici e specialisti epatologi/gastroenterologi.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE per il monitoraggio della gravidanza in pazienti con CSP

Denominazione/azienda/referente/email

Denominazione	Azienda	Referente
U.O. Ginecologia 1 – PDTA "Gravidanze ad alta complessità assistenziale"	AOU Pisana	Dr Francesca Strigini
Centro per la Medicina Materno-Fetale e le Gravidanze ad Alto Rischio	AOU Careggi Firenze	Dr Federico Mecacci

Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI):

La CSP è fortemente associata alle MICI (fino al 60-80% dei pazienti). La malattia infiammatoria intestinale più frequente è la Rettocolite Ulcerosa (48-86%); meno frequente è la Malattia di Crohn ad interessamento ileo-colico (13%) ed ancora molto meno frequente è l'interessamento isolato dell'ileo. Il 2.5-7.5% dei pazienti con RCU ed il 3.4% dei pazienti con Malattia di Crohn è affetto anche da CSP. In genere la diagnosi di MICI precede di anni quella di CSP ma può anche essere concomitante e non infrequente che la malattia intestinale insorga dopo il trapianto. Nei pazienti con CSP generalmente la MICI ha un andamento più lieve. Questi pazienti hanno però **un aumentato rischio di cancro del colon e devono essere sottoposti ad uno specifico screening oncologico** (colonscopia ogni anno completa di mappaggio istologico).



Tenuto conto della complessità di gestione della MICI, della possibile influenza della MICI sulla patologia epatica e non ultimo del rischio oncologico è fortemente consigliato che il paziente con CSP faccia riferimento agli specialisti ed ai centri di comprovata esperienza clinica di seguito elencati.

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE per la diagnosi ed il monitoraggio delle MICI

Denominazione/azienda/referente/email

Denominazione	Azienda	Referente
IBD Unit	AOUP	Dr Francesco Costa
Inflammatory Bowel Disease Unit	AOU Careggi	Dr Stefano Scaringi Dr Monica Milla
U.O. Gastroenter ed Endoscopia	AOU Siena	Dr Mario Marini

Altri aspetti assistenziali:

E' prevista indennità integrativa (età pediatrica) in funzione dell'attività e dello stadio di malattia

E' prevista invalidità civile (età adulta) in funzione della gravità e dello stadio di malattia

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

È estremamente importante che i pazienti siano seguiti sempre dallo specialista e che siano sottoposti ad un accurato follow-up per l'alto rischio di complicanze e per la diagnosi precoce di eventuali complicanze neoplastiche. In particolare è necessario che il follow-up del paziente venga distinto in un monitoraggio epatico ed in uno intestinale.

Monitoraggio della malattia epatica:

- ogni 3 mesi controllo degli enzimi epatici e bilirubina (AST, ALT, γ -GT e fosfatasi alcalina)
- ogni 6 mesi l'esecuzione degli esami di funzione epatica (INR, albumina e quadro proteico, Colesterolo totale, pseudocolinesterasi) + emocromo + Oncomarcatori (CEA e Ca19.9) ed ecografia addominale
- l'esecuzione della colangio-RMN, con cadenza variabile (generalmente ogni 12-18 mesi)
- ogni anno Fibroscan

Monitoraggio della MICI:

- ogni 6 mesi il dosaggio della calprotectina fecale.
- In caso di colite ulcerosa si consiglia l'esecuzione di colonscopia con biopsie intestinali multiple (mappaggio) ogni anno, utile per la diagnosi precoce di tumore del colon.

Monitoraggio della mineralizzazione ossea:

- è indicata l'esecuzione di una densitometria ossea ogni due anni.



Monitoraggio post-trapianto di fegato:

Il trapianto epatico è l'opzione terapeutica di scelta nel caso di pazienti con CSP e malattia epatica avanzata e/o complicanze legate alla colestasi. Esiste, tuttavia, un rischio di ricorrenza della CSP sul fegato trapiantato pari a circa il 20% - 50%, con un'importante variabilità di prevalenza nei diversi studi (5.7 e 59%) anche in rapporto ai criteri diagnostici adottati ed alla durata del follow up; la recidiva di malattia ha un impatto sfavorevole sulla sopravvivenza e può causare la perdita d'organo nel 25% dei casi. La MICI eventualmente associata può avere un decorso variabile nel post trapianto: miglioramento; peggioramento; comparsa ex novo. *I pazienti con Rettocolite cronica ulcerosa hanno un aumentato rischio di cancro e devono essere sottoposti a sorveglianza con colonscopia annuale.*

La diagnosi di ricorrenza di CSP su fegato trapiantato si basa su criteri radiologici, biochimici ed istologici ed impone una diagnosi differenziale con stenosi/alterazioni dell'albero biliare secondarie a processi infettivi o ischemici. Costituiscono fattori di rischio nella popolazione adulta: il sesso maschile; il rigetto; la MICI (RCU) attiva prima del trapianto; l'utilizzo di terapia anti-linfocitica per la cura del rigetto, infezione da CMV e la presenza di uno specifico aplotipo HLA (HLA-DRB1*08). E' ancora controverso se la colectomia prima del trapianto riduca il rischio di ricorrenza.

In età pediatrica, gli studi riportano una ricorrenza di Colangite sclerosante dopo trapianto nel 10-50% dei bambini trapiantati con un rischio incrementale in rapporto alla durata del follow up. Non sono stati identificati dei fattori di rischio, sebbene alcuni studi indichino un'associazione con la presenza di MICI attiva. In età pediatrica la prognosi della ricorrenza post-trapianto è particolarmente grave, specie in caso di Colangite autoimmune sclerosante, ed è associata al rischio di perdita dell'organo con necessità di re-trapianto in circa i 2/3 dei casi.

Per le suddette ragioni, è fondamentale che il paziente trapiantato per CSP continui uno stretto monitoraggio clinico e strumentale sotto controllo specialistico multidisciplinare (chirurgo trapiantologo, epatologo, gastroenterologo endoscopista).

Di seguito sono elencati in dettaglio gli esami da proporre al paziente durante il follow up e la frequenza minima (da eventualmente variare in funzione dell'andamento clinico)

Esame/procedura	Frequenza (mesi)	Indicazioni
Enzimi epatici (AST, ALT, g-GT e fosfatasi alcalina), Bilirubina totale e frazionata	3	Monitoraggio colestasi
Indici di sintesi epatica (bilirubina, PT/INR, album e quadro proteico, colesterolo, PCHE) + emocromo + oncomarcatori (CEA, Ca19.9)	6	Monitoraggio riserva funzionale epatica e crisi ematica; sorveglianza per il rischio oncologico
Ecografia addome superiore	6	Monitoraggio morfologia epatica ed esclusione lesioni focali; monitoraggio morfologia dell'albero biliare e colecisti; stadiazione ipertensione portale
Elastometria epatica con Fibroscan©	12	Monitoraggio stiffness epatica
Visita specialistica epatologica	6	Revisione periodica degli esami di laboratorio e strumentali – definizione programma terapeutico e monitoraggio



Colangio-RM	12-18 mesi	Prevenzione secondaria di colangiocarcinoma o in casi selezionati se aggravamento della malattia (ittero, sospetto di malignità della colecisti/vie biliari)
Esofagogastroduodenoscopia	in presenza di cirrosi, come da linee guida Baveno VI	Stadiazione ipertensione portale (ricerca varici esofagee e gastriche)
TC addome superiore con mdc	su motivazione clinica	Studio lesioni epatiche; valutazione albero biliare e colecisti; stadiazione ipertensione portale
Pancolonscopia con mappaggio istologico	12 o su motivazione clinica	In presenza di MICI per sorveglianza oncologica; variazione del quadro clinico e del profilo di malattia
Visita specialistica gastroenterologica (esperto di MICI)	6-12	In presenza di MICI

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

Visita specialistica	Frequenza (mesi)	Indicazioni
Visita specialistica gastroenterologica (esperto di MICI)	6-12	In presenza di MICI
Consulto Trapiantologico	su motivazione clinica	in presenza di cirrosi, stenosi dell'albero biliare con o senza sospetto di viraggio in senso neoplastico, prurito intrattabile
Consulto endocrinologico/Reumatologico	su motivazione clinica	Osteoporosi e sue complicanze
Psicologo o neuropsichiatra infantile	su motivazione clinica	scarsa compliance alle terapie ed ai controlli strumentali e clinici; indicazione al trapianto epatico
Nutrizionista	su motivazione clinica	Sovrappeso; malnutrizione nel paziente con cirrosi scompensata

ELENCO STRUTTURE COINVOLTE in CONTROLLI/MONITORAGGIO

Gli esami biochimici di monitoraggio possono essere eseguiti in qualsiasi laboratorio di analisi presente sul territorio

L'Ecografia dell'addome superiore può essere eseguita in centri radiologici presenti sul territorio

La densitometria ossea può essere eseguita in strutture presenti sul territorio



Per gli esami specialistici di II livello sia radiologici che endoscopici, come pure per le visite epatologiche ed i consulti specialistici è indicato che il paziente con CSP faccia riferimento alle strutture ed ai professionisti già indicati nella sezione diagnosi.

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e inquadramento diagnostico <i>Familiarità per malattie epatiche e tumori</i> Fattori di rischio: fumo; alcol; pregressi interventi in addome Sintomi all'esordio: prurito ; alterazioni dell' alvo; episodi di dolore addominale / colangiti 1° riscontro alterazione degli enzimi epatici e/o colestasi (AST, ALT, g-GT, fosfatasi alcalina; bilirubina) Valutazione basale: E.O. (BMI) Enzimi epatici + indici di sintesi epatica + emocromo ed oncomarcatori Cofattori di danno epatico ECT addome sup e Fibroscan Colangio-RM Istologia Colonscopia Terapie in corso
Dati legati al singolo controllo clinico Variazioni del quadro clinico rispetto al precedente controllo clinico: Peso corporeo; Prurito; alterazioni dell'alvo; dolore addominale / colangite Terapie effettuate Monitoraggio biumorale : AST, ALT, g-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina Emocromo CEA, CA 19.9 Esami strumentali:
ECT addome superiore; Colangio-RM; colonscopia

7. Associazioni coinvolte

A.I.R.C.S. Associazione Italiana Ricerca Colangite Sclerosante	Sito web: www.aircs.it
AMAF Monza Onlus Associazione Malattie autoimmuni del Fegato	Sito web: www.amafonlus.it



8. Ulteriori informazioni

CRR/Ambulatori dedicati

Centro di riferimento per la diagnosi e cura delle Epatopatie croniche e del Tumore di Fegato

U.O. Epatologia – prof. Maurizia Brunetto

Ambulatorio dedicato al monitoraggio di pazienti con Malattie Rare con impegno epatologico – Responsabili:
Dr.ssa Barbara Coco ; Dr Antonio Salvati .

Centro di riferimento regionale per le malattie rare dell'apparato digerente

U.O. Gastroenterologia Universitaria – prof. Santino Marchi

Sezione Dipartimentale di Endoscopia Interventistica e Pediatrica – Dr Emauele Marciano

Centro di riferimento regionale per il trapianto di fegato e la chirurgia epatobiliare

U.O. Chirurgia Generale e di Fegato – prof Paolo De Simone

9. Estensori del documento (componenti del gruppo di lavoro)

Prof.ssa Maurizia Brunetto Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dr.ssa Barbara Coco Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Prof Santino Marchi Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dr Piero Boraschi Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Prof. Daniela Campani Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Prof. Paola Migliarini Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dr Laura Caponi Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dr Francesco Costa Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Dr Emauele Marciano Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Prof Paolo De Simone Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

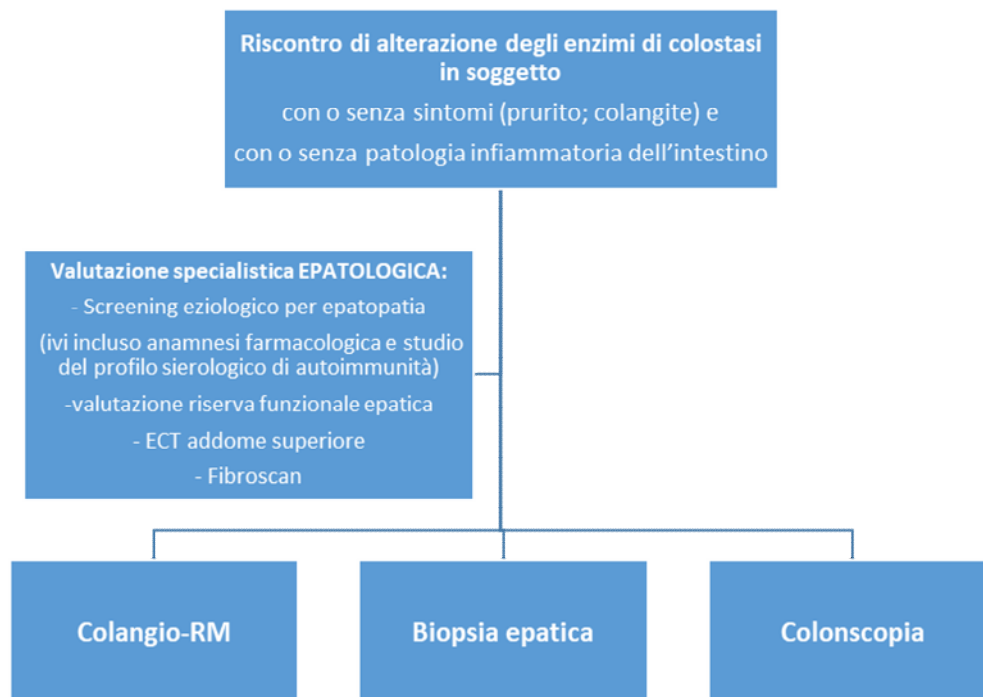


10. Gruppo di consenso

<i>Prof Fabio Marra</i>	U.O. Medicina Interna ed Epatologia – AOU Careggi
<i>Prof Stefano Milani</i>	Dip di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio – AOU Careggi
<i>Dr Mario Marini</i>	U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia – AOU Siena
<i>Dr.ssa Elisa Lorefice</i>	U.O.C Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva – AO Empoli
<i>Dr Giuseppe Indolfi</i>	Intra SOC Epatologia – AOU Meyer
<i>Prof Annarosa Floreani</i>	U.O.C. Gastroenterologia – Specialisti esperto ERB Rare Liver – Università di Padova
<i>Prof Pietro Invernizzi</i>	U.O.C. Gastroenterologia – Responsabile ERN Rare Liver – Università Bicocca Milano

11. Algoritmo

Algoritmo diagnostico





Monitoraggio clinico

