



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE,
ONCOLOGICHE E GASTROENTEROLOGICHE**

Direttore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

U.O.C. GASTROENTEROLOGIA

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Patrizia Burra

TESI DI LAUREA

**TRAPIANTO DI FEGATO PER
PATOLOGIA EPATICA ALCOL-CORRELATA:
ANALISI DELL'ATTIVITÀ DEL CENTRO TRAPIANTI DI
PADOVA DAL 2010 AD OGGI**

Relatore: Prof. Giacomo Germani

Laureanda: Matilde Colesanti

Anno Accademico 2023-2024

Sommario

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Impatto dell'alcol sulla salute	6
1.2.1 Non Communicable Disease (NCD)	7
1.3 La malattia epatica legata all'alcol: patogenesi	9
1.3.1 Il metabolismo dell'etanolo	10
1.3.2 Il sistema immunitario	11
1.3.3 La disfunzione delle cellule endoteliali sinusoidali (LSEC)	12
1.3.4 L'attivazione delle cellule stellate epatiche (HSC)	12
1.4 La malattia epatica alcol-correlata: spettro e diagnosi	13
1.4.1 Storia naturale della malattia alcol-correlata	13
1.4.2 Epatite acuta alcol-correlata	16
1.5 Complicanze della cirrosi	17
1.5.2 Varici esofagee e gastriche	18
1.5.3 Ascite e peritonite batterica spontanea	19
1.5.4 Sindrome epatorenale	20
1.5.5 Encefalopatia epatica	21
1.5.6 Acute on chronic liver failure (ACLF)	23
1.6 La gestione dei pazienti con cirrosi	24
1.6.1 Introduzione	24
1.6.2 Astinenza dall'alcol	24
1.6.3 Monitoraggio e stadiazione della cirrosi	25
1.6.4 Screening per epatocarcinoma e altri tumori	26
1.6.5 Screening per altri danni d'organo	27
1.6.6 Prevenzione delle infezioni batteriche	27
1.6.7 Terapie sperimentali	28
1.7 Iter diagnostico per il disturbo da uso alcolico (AUD)	28
1.8 Iter diagnostico per il consumo alcolico e di altre sostanze	30
1.9 Il trapianto di fegato	32

1.9.1 Epidemiologia e nozioni.....	32
1.9.2 Inserimento dei pazienti in lista	33
1.9.3 La regola dei 6 mesi	35
1.9.4 Trapianto di fegato precoce per pazienti con epatite acuta alcol-correlata	36
1.9.5 Follow up post trapianto.....	37
1.9.5 Lo stigma.....	38
2. SCOPI	41
3. MATERIALI E METODI	43
3.1 Caratteristiche generali della popolazione in studio	43
3.2 Risultati post-trapianto	45
3.2.1 Ritorno al consumo alcolico post-trapianto.....	45
3.2.2 Sopravvivenza post-trapianto	45
3.3 Evoluzione delle caratteristiche nel tempo.....	46
3.4 Analisi statistica	46
4. RISULTATI	47
4.1. Caratteristiche generali della popolazione in studio	47
4.2. Risultati post-trapianto	58
4.2.1 Ritorno al consumo alcolico post-trapianto.....	58
4.2.2 Sopravvivenza post-trapianto	62
4.3. Evoluzione delle caratteristiche nel tempo.....	71
5. DISCUSSIONE	81
6. CONCLUSIONI	91
7. BIBLIOGRAFIA	93

RIASSUNTO

Presupposti dello studio. La malattia epatica alcol-correlata può manifestarsi con uno spettro di quadri clinici che variano dalla steatosi fino alla cirrosi e all'epatocarcinoma, con la possibilità di sovrapposizione di quadri acuti come l'epatite acuta alcol-correlata e l'*acute-on-chronic liver failure* (ACLF). Nonostante la patologia epatica alcol-correlata rappresenti la principale indicazione al trapianto di fegato nel mondo occidentale, e presenti tassi di sopravvivenza a 5 anni sovrapponibili a quelli di pazienti sottoposti a trapianto di fegato per altre indicazioni, rimane tutt'oggi un'indicazione controversa, principalmente perché considerata una patologia auto-inflitta e per il potenziale rischio di ritorno al consumo alcolico. Pertanto, un'adeguata selezione pre-trapianto, con particolare attenzione alla valutazione tossicologica e psicologica e un rigoroso follow-up post-trapianto ricoprono un ruolo fondamentale nella gestione del paziente con malattia epatica alcol-correlata, candidato a trapianto di fegato.

Scopo. Gli obiettivi dello studio sono stati: a) valutare le caratteristiche demografiche, cliniche, tossicologiche e psicologiche dei pazienti con cirrosi alcol-correlata sottoposti a trapianto di fegato c/o il Centro Trapianti di Padova dal 2010 al 2022; b) valutare i risultati post-trapianto in termini di sopravvivenza di organo e paziente, di incidenza di complicanze e di ritorno al consumo alcolico; c) identificare i potenziali fattori di rischio di ritorno al consumo alcolico post-trapianto e determinarne l'eventuale influenza dello stesso sulla sopravvivenza; d) valutare l'andamento delle variabili analizzate e dei risultati post-trapianto in due coorti temporali (2010-2016 vs. 2017-2022) in base all'introduzione dell'utilizzo di etil-glucuronide su matrice cheratinica (hEtG) avvenuto nel 2017.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica alcol-correlata dal 2010 al 2022 presso il Centro Trapianti dell'Azienda Ospedale - Università di Padova. Sono state valutate le caratteristiche demografiche, cliniche, tossicologiche e psicologiche al momento del trapianto, durante la degenza post-trapianto e durante il follow-up a lungo termine. È stata determinata la sopravvivenza post-trapianto di organo e paziente globalmente e dopo aver stratificato i pazienti per singola indicazione al trapianto, per ritorno al consumo alcolico post-trapianto e per modalità dello stesso. Il ritorno

al consumo alcolico è stato determinato mediante colloqui con pazienti e familiari e mediante valutazione dell'EtG. Le caratteristiche dei pazienti con ritorno al consumo alcolico sono state confrontate con quelle dei pazienti che non l'hanno presentato. Eventuali fattori di rischio associati al ritorno al consumo alcolico sono stati valutati mediante analisi univariata e multivariata. Infine, è stata analizzata la variazione temporale delle variabili soprariportate nelle due coorti identificate.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 307 pazienti (80% maschi), con un'età mediana al trapianto di 58 anni. Di questi, il 44% presentava HCC, il 22% presentava cirrosi alcol e virus-correlata, il 7% cirrosi alcol-correlata e MASLD, il 2% epatite acuta alcolica e il 2.5% ACLF. Il MELD complessivo mediano al trapianto è risultato di 18 (IQR: 12-24). Il 42% dei pazienti dello studio presentava diagnosi di AUD. La sopravvivenza del paziente e dell'organo a 1, 3, e 5 anni è stata del 94%, 82%, 76% e del 90%, 80% e 76% rispettivamente. Il ritorno al consumo alcolico si è verificato in 39 pazienti (13.5%), di questi il 26% di tipo occasionale, il 50% moderato e il 24% severo. All'analisi multivariata, la giovane età al trapianto (HR 4.11, 95%CI 1.02-17.96; $p=0.04$) e la discrepanza tra data di astinenza riportata e reale (HR 7.27, 95%CI 1.28-41.37; $p=0.025$) sono emersi come fattori di rischio del ritorno al consumo alcolico post-trapianto. Confrontando le due coorti temporali, è stata riscontrata una riduzione significativa della percentuale di pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico nel periodo 2017-2022 rispetto al periodo 2010- 2016 (10% vs. 17%; $p<0.001$).

Conclusioni. In conclusione, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia alcol-correlata presentano un'ottima sopravvivenza a breve e medio termine, con ritorno al consumo alcolico del 13%, senza impatto negativo sulla sopravvivenza. Il consumo alcolico è diminuito significativamente negli ultimi anni, verosimilmente grazie ad una valutazione multidisciplinare strutturata e all'introduzione dell'hEtG come metodo di screening di consumo alcolico-pre-trapianto. Le infezioni, la recidiva di malattia epatica non-alcol correlata e le neoplasie *de novo* rappresentano le cause più frequenti di decesso post-trapianto, sottolineando come nei pazienti con patologia epatica alcol-correlata sia necessaria un'attenta valutazione pre-trapianto e uno strutturato monitoraggio post-trapianto.

ABSTRACT

Background. Alcohol-related liver disease presents with a spectrum of clinical pictures ranging from steatosis to cirrhosis and hepatocarcinoma, with the possibility of overlap with acute conditions such as acute alcoholic hepatitis and acute-on-chronic liver failure (ACLF). Although alcohol-related liver disease is the main indication for liver transplantation in the western world and has 5-year survival rates similar to those of patients undergoing liver transplantation for other indications, it remains a controversial indication, mainly because it is considered a self-inflicted disease and because of the potential risk of return to alcohol use. Therefore, appropriate pre-transplant selection, with special attention to toxicological and psychological evaluation, and rigorous post-transplant follow-up play a key role in the management of patients with alcohol-related liver disease who are candidates for liver transplantation.

Purpose. The aims of the study were: (a) to assess the demographic, clinical, toxicological and psychological characteristics of patients with alcohol-related cirrhosis who underwent liver transplantation at Padua Transplant Centre from 2010 to 2022; (b) to evaluate post-transplant outcomes in terms of organ and patient survival, incidence of complications and return to alcohol consumption; (c) to identify the potential risk factors for return to alcohol consumption after transplantation and to determine the influence of return to alcohol consumption on survival; (d) to evaluate the trends of the analyzed variables and post-transplantation outcomes in two cohorts (2010-2016 vs. 2017-2022) based on the introduction of ethyl-glucuronide on keratin matrix (hEtG) in 2017.

Materials and methods. Patients who underwent liver transplantation for alcohol-related liver disease between 2010 and 2022 at the Padua Transplant Centre of the Azienda Ospedale-University of Padua were included in the study. Demographic, clinical, toxicological and psychological characteristics were assessed at the time of transplantation, during post-transplantation hospitalization and during long-term follow-up. Post-transplant organ and patient survival was determined overall and after stratification of patients according to the indication for transplantation, return to alcohol use after transplantation, and type of alcohol consumption. Return to alcohol consumption was determined by patients and family interviews and EtG

evaluation, and the characteristics of patients with return to alcohol use were compared with those of patients who did not return to alcohol use. Any risk factors associated with return to alcohol use were assessed by univariate and multivariate analysis. Finally, the temporal variation of the variables in the two identified cohorts was analyzed.

Results. A total of 307 patients (80% male) with a median age at transplantation of 58 years were included in the study. Of these, 44% had HCC, 22% had alcohol- and virus-related cirrhosis, 7% had alcohol-related cirrhosis and MASLD, 2% had acute alcoholic hepatitis, and 2.5% had ACLF. The median overall MELD at transplantation was 18 (IQR: 12-24). Forty-two percent of patients in the study had been diagnosed with AUD. Patient and organ survival at 1, 3, and 5 years were 94%, 82%, 76%, and 90%, 80%, 76%, respectively. Return to alcohol use occurred in 39 patients (13.5%), of which 26% were occasional, 50% moderate, and 24% severe. On multivariate analysis, young age at transplantation (HR 4.11, 95%CI 1.02-17.96; $p=0.04$) and discrepancy between reported and actual date of abstinence (HR 7.27, 95%CI 1.28-41.37; $p=0.025$) emerged as risk factors for return to alcohol use after transplantation. When comparing the two cohorts, there was a significant decrease in the percentage of patients who presented with return to alcohol use in the period 2017-2022 compared to the period 2010- 2016 (10% vs. 17%; $p<0.001$).

Conclusions. In conclusion, patients undergoing liver transplantation for alcohol-related disease have excellent short- and medium-term survival, with a return to alcohol consumption of 13%, with no negative impact on survival. Alcohol consumption has decreased significantly in recent years, probably due to structured multidisciplinary evaluation and the introduction of hEtG as a screening method for alcohol consumption prior to transplantation. Infection, recurrence of non-alcohol-related liver disease, and de novo neoplasia are the most common causes of post-transplant death, highlighting the need for careful pre-transplant evaluation and structured post-transplant monitoring are needed in patients with alcohol-related liver disease.

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia

In tutto il mondo, 2348 miliardi di persone (43% della popolazione) sono stati definiti bevitori abituali e, come dimostrano i dati dell'OMS, il consumo di alcol puro pro-capite (APC totale) della popolazione mondiale è in media di 6.4 litri, che si traduce in 13.9 grammi di alcol puro al giorno. (1)

Secondo l'European Association for the Study of the Liver (EASL) si stima che l'uso dannoso di alcol provochi circa il 6% di tutti i decessi a livello globale e che, di conseguenza, la gestione e il trattamento della malattia epatica alcolica siano una questione di salute pubblica mondiale. (2)

Vi è, tuttavia, un'ampia variazione nel consumo totale di alcol tra le regioni dell'OMS. Infatti, i bevitori abituali nella Regione Europea dell'OMS (EUR), che è la regione con la più alta percentuale di consumatori abituali, sono circa il 59.9% della popolazione e in questa regione il consumo pro capite di alcol puro sfiora i 10 litri. Di contro, la regione dell'OMS con il più basso numero di bevitori è la regione del Mediterraneo Orientale (EMR) in cui la percentuale scende a 2.9% e l'APC è inferiore a 2.5 litri. (3)

Si sottolinea però che, anche se la percentuale di bevitori è diminuita in tutto il mondo, il consumo totale pro capite nella popolazione è rimasto stabile. Tale dato indica che i bevitori, sebbene in numero minore, abbiano aumentato il loro consumo pro capite nella maggior parte del mondo. (4)

È bene ricordare che il consumo totale pro capite può essere influenzato dal tipo di bevanda consumata e dal modo in cui le persone consumano alcol. A livello globale, il 44.8% del totale degli alcolici è costituito da superalcolici che sono consumati in particolare nelle regioni del Mediterraneo Orientale e del Pacifico Occidentale. Il secondo tipo di bevanda più utilizzata è la birra, che rappresenta il 34.3% di tutto l'alcol registrato nel mondo ed è il tipo di bevanda più consumata nella Regione OMS delle Americhe e nella Regione Europea. Solo l'11.7% del totale di alcol registrato è rappresentato dal vino che però costituisce più di un quarto del consumo totale nella Regione Europea dell'OMS (29.8%). Le altre bevande rappresentano il

9.3% di tutti i consumi e sono prevalentemente bevande fermentate tipiche del continente Africano. (1)

Uno dei fattori che incide in modo evidente sulla salute è la modalità di consumo alcolico. Infatti, secondo l'Istituto Superiore di Sanità, esistono differenti pattern di consumo. Per uniformare il più possibile il linguaggio, in tutto il mondo l'unità di misura della quantità di alcol consumata è l'Unità Alcolica (UA) che corrisponde ad una bevanda che contiene circa 12 g di alcol puro. (5)

Quindi, per “consumo moderato di bevande alcoliche” si intende l'assunzione 2 UA o meno al giorno per gli uomini e a 1 UA o meno al giorno per le donne.

Invece, il “consumo eccessivo di bevande alcoliche” comprende il “binge drinking”, “l'heavy drinking”, l'uso di alcol da parte di persone di età inferiore alla maggiore età e l'uso di alcol da parte di donne in gravidanza.

Per “heavy drinking” si intende un consumo di alcolici superiore a 15 o più UA alla settimana per gli uomini e a 8 o più per le donne. (6)

Invece, il “binge drinking” consiste in un'unica assunzione eccessiva di alcol, che, però, può portare il livello di concentrazione di alcol nel sangue a 0.08%, valore che corrisponde al consumo di 5 UA o più in una singola occasione per gli uomini e a 4 UA o più per le donne. (7)

La pratica del binge drinking tra i bevitori è molto frequente ($\geq 60\%$ dei bevitori abituali) e riguarda soprattutto i giovani (18-24 anni) dei Paesi della Regione Europea, della Federazione Russa e di alcuni Paesi dell'Africa sub-sahariana. (1)

Infine, nel DSM-5 si parla di AUD (Alcohol Use Disorder) come un disturbo psichiatrico che prevede un pattern di consumo di alcol che causa una compromissione o a un disagio clinicamente significativo, con livelli graduali di gravità a seconda del numero di criteri diagnostici soddisfatti (la trattazione più approfondita sarà descritta nel capitolo dedicato). (5,8)

1.2 Impatto dell'alcol sulla salute

Si stima che l'uso dannoso di alcol causi 3 milioni di morti all'anno a livello globale e un grande carico di malattie e lesioni, provocando 132.6 milioni di *disability-adjusted life years* (DALY), pari al 5.1% del totale. Analizzati nello specifico, 107.7

milioni di DALY sono dovuti a mortalità prematura (cioè, anni di vita persi, o YLL), che rappresentano il 5.8% di tutti gli YLL, e 24.9 milioni di DALY sono dovuti alla morbidità (cioè, anni di vita vissuti con disabilità, o YLD), che rappresentano il 3.4% di tutti gli YLD. (4)

Le percentuali di tutti i decessi e dei DALY causati dal consumo di alcol sono state più alte nella Regione Europea, in cui il 10.1% di tutti i decessi e il 10.8% di tutti i DALY sono attribuibili al consumo di alcol. (1,9)

Tra i 230 codici ICD-11 a cui è correlato l'alcol, i principali responsabili dei decessi stimati attribuibili all'alcol nel 2016 sono state le malattie dell'apparato digerente, le lesioni involontarie e le malattie cardiovascolari, singolarmente responsabili rispettivamente del 21.3%, 20.9% e 19.0% di questi decessi. (2)

Queste patologie rientrano nell'ampio insieme delle *Non Communicable Diseases* (NCD) che sono ora al centro degli sforzi preventivi nazionali e globali e che vedono l'alcol come uno dei quattro fattori di rischio chiave che contribuisce a questo carico (si legga più avanti per una trattazione più approfondita). (10)

Dall'altra parte, per quanto riguarda le patologie trasmissibili e nutrizionali (CMPNC) si stima che l'alcol causi annualmente 0.4 milioni degli 11 milioni di decessi a livello globale annualmente.

Invece, i principali fattori che contribuiscono ai DALY sono gli infortuni involontari, le malattie dell'apparato digerente e l'AUD. Se le malattie dell'apparato digerente e l'AUD rientrano nelle NCD, gli infortuni sono a parte e rappresentano una grave preoccupazione per la salute in tutto il mondo poiché, solo nel 2016, hanno causato 4.9 milioni di morti e 297.4 milioni di DALY. Infatti, il consumo acuto di alcol ha dimostrato influenzare una serie di funzioni cognitive, tra cui la pianificazione, la fluidità verbale, la memoria e il controllo motorio complesso. (1)

1.2.1 Non Communicable Disease (NCD)

Si stima che nel 2016 il consumo di alcol abbia causato 1.7 milioni di decessi per NCD (4.3% di tutti i decessi per NCD) e 65.5 milioni di DALY per NCD (4.2% di tutti i DALY per NCD). (11) Di seguito sono riportate le NCD più impattanti sulla mortalità e i DALY.

Cancro. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha stabilito che il consumo di alcol è causalmente correlato ai tumori del cavo orale, dell'orofaringe,

dell'ipofaringe, dell'esofago (carcinoma a cellule squamose), del colon, del retto, della laringe, del fegato, dei dotti biliari intraepatici e della mammella. A livello globale, dei 9 milioni di decessi per cancro annui, si stima che 0.4 milioni siano attribuibili al consumo di alcol (pari al 4.2% di tutti i decessi per cancro).(11,12)

Diabete. Il consumo di quantità medio-basse di alcol riduce il rischio di diabete mellito grazie all'aumento della sensibilità all'insulina da parte dei recettori cellulari. Tuttavia, è stato osservato che un consumo cronico elevato altera l'omeostasi del glucosio e determina allo sviluppo di insulino-resistenza, con conseguente aumento del rischio di diabete mellito. (13)

Epilessia. Si stima che il 13% di tutti i decessi per epilessia e il 10% di tutti i DALY per epilessia siano attribuiti all'alcol ogni anno. È opportuno inoltre sottolineare che, l'importanza relativa dell'alcol come fattore di rischio per l'epilessia varia geograficamente ed è più alta nella Regione Europea (20% di tutti i decessi per epilessia e 17% di tutti i DALY per epilessia). (1)

AUD e intossicazioni da alcol. A livello globale, l'AUD e le intossicazioni da alcol causano circa 146000 decessi all'anno (pari allo 0,3% di tutti i decessi) e 18.5 milioni di DALY (pari allo 0.7% di tutti i DALY). Si stima che 283 milioni di persone di età superiore ai 15 anni abbiano una diagnosi di AUD (pari al 5.1% degli adulti). Sebbene non siano presentati separatamente nelle stime, le intossicazioni da alcol causano un gran numero di morti ogni anno, soprattutto nei Paesi dell'Europa orientale. (14)

Depressione. Precedenti studi epidemiologici hanno evidenziato inoltre una consistente associazione tra il consumo di alcol e l'AUD in combinazione con l'insorgenza di disturbi depressivi maggiori. Tuttavia, poiché non esistono sufficienti ricerche epidemiologiche che prevedano la misurazione prospettica delle differenze di rischio nell'insorgenza di disturbi depressivi maggiori in persone che consumano quantità diverse di alcol, il carico sanitario dei disturbi depressivi maggiori causati dall'alcol non è stato tabulato. Il rapporto tra l'alcol e l'insorgenza di disturbi depressivi maggiori è anche dovuto, in parte, al fatto che le persone con disturbi depressivi sono più propense ad utilizzare le bevande alcoliche in qualità di medicamento. (1)

Malattie cardiovascolari (CVD). A livello globale, l'alcol, ogni anno, causa un carico netto di CVD stimato in 593000 morti e 13 milioni di DALY. A livello geografico, il carico di decessi e di DALY attribuibili all'alcol, standardizzato per

età, è stato più elevato nella Regione Europea dell'OMS (22.8 decessi e 541 DALY per 100.000 persone) e nella Regione Africana (5.7 decessi e 152 DALY per 100000 persone).

Se diviso per causa, l'alcol ha un impatto negativo netto sull'ictus emorragico, sulla cardiopatia ipertensiva, sulle cardiomiopatie e sulla cardiopatia ischemica. Invece, l'alcol ha un effetto protettivo netto sull'ictus ischemico, prevenendo 33000 decessi e 0.9 milioni di DALY a livello globale (1,15)

Malattie dell'apparato digerente. Le malattie dell'apparato digerente, in particolare la malattia di fegato alcol-correlata, stanno diventando una causa sempre più frequente di mortalità e morbilità a livello globale, soprattutto nei Paesi più ricchi. Il consumo di alcol è causalmente correlato ad un aumento del rischio di cirrosi epatica e pancreatite, determinando, secondo le stime, 637000 decessi per malattie digestive e 23.3 milioni di DALY per malattie digestive alcol-correlate. Il contributo dell'alcol alle malattie dell'apparato digerente è stato più alto in Europa e nel Pacifico occidentale. (1,2)

1.3 La malattia epatica legata all'alcol: patogenesi

La malattia epatica alcol-correlata comprende uno spettro di malattie che includono la steatosi epatica, la fibrosi, la cirrosi, l'epatite alcolica (AH) e le loro complicanze. Circa l'8-20% dei forti bevitori cronici svilupperà una cirrosi alcol-correlata e, di questi pazienti, circa il 2% svilupperà un carcinoma epatocellulare. (16) La malattia epatica alcol-correlata rappresenta circa la metà delle cause di cirrosi ed è anche la causa principale di epatocarcinoma. Esistono dei polimorfismi genetici che rendono alcuni pazienti più suscettibili al danno d'alcol, tuttavia, i geni specifici coinvolti nella progressione della epatopatia alcol-correlata o delle sue complicanze non sono ancora stati ben individuati. Oltre al danno cellulare causato dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS) generate durante il metabolismo dell'alcol, le alterazioni del microbiota intestinale (disbiosi) e la risposta immunitaria a queste modifiche giocano un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione della malattia epatica.(17)

1.3.1 Il metabolismo dell'etanolo

Il metabolismo dell'alcol avviene sia attraverso vie ossidative, che coinvolgono le alcol deidrogenasi (ADH), gli enzimi microsomiali del citocromo P450 (CYP) e la catalasi perossisomiale, sia attraverso vie non ossidative. (16)

Le ADH, una famiglia di zinco deidrogenasi, catalizzano l'ossidazione degli alcoli ad aldeidi o chetoni con la riduzione di NAD^+ a NADH e possono anche catalizzare la reazione inversa. Le ADH di classe I effettuano l'ossidazione della maggior parte dell'alcol ingerito nel fegato, generando acetaldeide. Una volta generata, l'acetaldeide tossica, viene rapidamente convertita in acetato, meno tossico, dalle aldeidi deidrogenasi (ALDH) e l'acetato viene scomposto in acqua e CO_2 per essere eliminato. (18)

Il consumo cronico di alcol aumenta l'espressione di alcuni citocromi, in particolare del CYP2E1 che assume un ruolo significativo nell'ossidazione dell'etanolo ad acetaldeide, soprattutto in presenza di alte concentrazioni di etanolo.

Infine, la catalasi è un enzima contenente eme presente in tutti gli organismi viventi e particolarmente espresso nei perossisomi. La catalasi normalmente decompone l' H_2O_2 in H_2O e O_2 in presenza di donatori di elettroni. L'etanolo, quindi, dato che è un donatore di elettroni, viene ossidato ad acetaldeide. Sebbene la catalasi e il CYP2E1 svolgano un ruolo molto minore nell'ossidazione dell'alcol rispetto alle ADH, essi hanno un impatto significativo sul tasso di ossidazione dell'etanolo ad acetaldeide nel cervello, dove l'attività delle ADH è bassa.

Diverse vie non ossidative del metabolismo dell'alcol portano alla coniugazione enzimatica dell'etanolo con metaboliti endogeni per produrre prodotti finali non ossidati come il glucuronide etilico, il solfato etilico, il fosfatidiletanolo e l'estere etilico degli acidi grassi. (19)

Quindi, il consumo cronico di alcol determina la generazione di alte quantità di acetaldeide altamente reattiva e di ROS in eccesso. L'acetaldeide a sua volta forma addotti con le proteine cellulari, gli acidi nucleici e i lipidi. La risposta epatica all'accumulo di tali macromolecole danneggiate compromette le funzioni cellulari e stimola l'induzione di pathways, come la risposta alle proteine dispiegate o la risposta allo stress del reticolo endoplasmatico.

L'equilibrio tra le vie di sopravvivenza e di morte delle cellule è fondamentale per regolare il danno epatico e l'infiammazione durante la progressione della malattia epatica. Tale equilibrio è mantenuto da vie del segnale che attivano la morte

cellulare programmata (PCD), l'autofagia e il traffico di membrana, sistemi che condividono componenti comuni e si influenzano a vicenda, svolgendo un ruolo importante nella riparazione dei danni cellulari e nella sopravvivenza delle cellule. La disregolazione o l'iperattivazione dell'autofagia e del traffico di membrana è associata a lesioni e morte cellulare e contribuisce allo sviluppo della malattia epatica alcol-correlata. (17)

1.3.2 Il sistema immunitario

Nell'epatopatia alcol-correlata, il sistema immunitario svolge due ruoli critici in tutto l'organismo: rimuove i prodotti microbici di origine intestinale (PAMPs) e risponde alle molecole generate dal danno tissutale e dalla morte cellulare (DAMPs). Infatti, l'alcol induce uno stress cellulare ossidativo attraverso il metabolismo dell'etanolo, con conseguente aumento dell'esposizione ai DAMPs e diminuisce l'integrità della barriera intestinale con conseguente aumentata esposizione ai PAMPs gastrointestinali.

La maggior parte degli sforzi di ricerca degli ultimi decenni si è concentrata sulle risposte molecolari e cellulari che sono modificate direttamente dall'alcol e sono alterate nell'epatopatia alcol-correlata. Ad esempio, il consumo di bevande alcoliche provoca l'esposizione di LPS di origine intestinale, che determina l'attivazione dei TLR4 (PRR) nei macrofagi epatici. Inoltre, nella malattia epatica alcol-correlata, i macrofagi sono ipersensibili all'LPS, con conseguente esacerbazione delle risposte infiammatorie. (20)

L'attivazione della segnalazione dei PRR determina l'espressione di citochine e chemochine capaci di contribuire ad un ulteriore danno tissutale significativo. I neutrofili, che sono reclutati da specifiche citochine e chemochine infiammatorie, svolgono un ruolo controverso nella progressione della malattia, in quanto possono aiutare a rimuovere le cellule morte ma anche contribuire al danno tissutale.

Anche altre cellule immunitarie rispondono a questi segnali infiammatori, comprese le cellule Natural Killer (NK) e i linfociti T. È interessante notare che nell'epatopatia alcol-correlata si ritiene che le cellule NK e le cellule T abbiano funzioni e attività cellulari ridotte. Nonostante ciò, si assiste all'aumento del numero di queste cellule nel fegato e ad una concomitante diminuzione delle stesse

a livello sistemico (i pazienti con malattia epatica alcol-correlata infatti manifestano linfopenia). (21)

1.3.3 La disfunzione delle cellule endoteliali sinusoidali (LSEC)

Il fegato filtra le tossine attraverso capillari sinusoidali rivestiti dalle cellule di Kupffer (KC). Ciò è mediato dalle cellule sinusoidali epatiche (LSEC) che, quando sono esposte al sangue proveniente dall'intestino e dalla circolazione sistemica, rimuovono e riciclano le proteine e i lipidi trasportati dal sangue grazie alla presenza di fenestrazioni altamente permeabili. I cambiamenti dinamici nel numero e nelle dimensioni delle fenestrazioni epatiche sono altamente regolati dal fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Anche l'alcol e i componenti della dieta possono modulare la dimensione e il numero delle fenestrazioni, modificando l'accesso delle macromolecole alle cellule parenchimali e permettendo ai virus circolanti di infettare gli epatociti. Le LSEC mantengono un equilibrio tra tolleranza e reattività immunitaria, facilitata dalle loro funzioni immunologiche innate e adattative. L'accesso di DAMPs e PAMPs e l'attivazione delle LSEC si verificano precocemente nel fegato steatosico, contribuendo all'attivazione delle cellule stellate epatiche e alla fibrogenesi. A loro volta, le LSEC promuovono il reclutamento di cellule immunitarie proinfiammatorie determinando l'aumento dell'espressione di molecole di adesione per le cellule T e B; la produzione di chemochine che contribuiscono al richiamo di cellule T e di monociti; e la sintesi di acido ialuronico che favorisce l'adesione dei neutrofilii. (22)

1.3.4 L'attivazione delle cellule stellate epatiche (HSC)

Le HSC fisiologicamente secernono laminina, proteoglicani e collagene IV, che formano strutture della membrana basale, e rimangono in uno stato di quiescenza fino all'attivazione. Le HSC attivate e proliferanti esprimono l' α -actina liscia e aumentano la sintesi di collagene di tipo I e III e di proteine ECM come la fibronectina, determinando così la fibrosi epatica che vede la sostituzione del parenchima funzionale con tessuto cicatriziale. L'attivazione delle HSC è promossa da una serie di fattori presenti nel microambiente epatico. Per esempio, durante l'esposizione cronica all'etanolo, le HSC sono attivate dagli epatociti apoptotici e da molteplici segnali paracrini (citochine come TGF- β , TNF- α e IL-1) provenienti

dalle cellule vicine, tra cui KC, LSEC, piastrine e cellule immunitarie infiltranti. Le HSC rispondono anche ai ROS rilasciati dai neutrofili e ai perossidi lipidici infiammatori provenienti dagli epatociti danneggiati. Infine, il fattore C5a del complemento stimola la chemiotassi e la migrazione delle HSC. (23)

1.4 La malattia epatica alcol-correlata: spettro e diagnosi

L'epatopatia alcol-correlata ha un andamento cronico progressivo in relazione al protrarsi del consumo severo di bevande alcoliche, tuttavia, essa può esordire improvvisamente e drammaticamente determinando un'epatite acuta alcolica.

La diagnosi di malattia epatica alcol-correlata viene solitamente sospettata quando si documenta un consumo regolare di alcol di >20 g/die nelle donne e >30 g/die negli uomini, insieme alla presenza di anomalie cliniche o biologiche suggestive di danno epatico. L'iter diagnostico per l'epatopatia alcol-correlata è comune alle altre forme di malattia epatica ma in questo caso si è anche concentrati nel riconoscere la presenza e definire l'entità e la durata dell'uso incongruo di alcol, nel determinare lo stadio evolutivo della malattia epatica e nell'individuare la coesistenza di ulteriori fattori di danno. (24)

Nell'anamnesi del paziente con sospetta epatopatia alcol-correlata, le abitudini del consumo alcolico dovrebbero essere approfondite con migliore accuratezza attraverso visite tossicologiche e psicologiche. Bisogna inoltre prestare attenzione a quanto il paziente riferisce, in particolare se denuncia episodi di tremori, vomito mattutino, amnesie, incidenti stradali o sul lavoro.

L'esame obiettivo deve considerare la coesistenza di patologie alcol-correlate a carico di altri organi od apparati (encefalopatia di Wernicke, neuropatia periferica, cardiopatia dilatativa, pancreatite cronica) e valutare i segni clinici della malattia epatica alcol-correlata. (16)

1.4.1 Storia naturale della malattia alcol-correlata

1.4.1.1 Steatosi epatica

Tra i quadri clinici ad andamento cronico, la steatosi epatica è presente nell'80-90% dei consumatori abituali di più di 30 g/die di etanolo. Istologicamente può essere di

tipo microvescicolare o, più frequentemente, di tipo misto, micro e macrovescicolare, con vacuoli lipidici in più del 5% degli epatociti, che spostano il nucleo distalmente. La steatosi è asintomatica, mentre all'esame obiettivo solitamente si rileva epatomegalia non dolente, fegato con margine arrotondato, consistenza poco aumentata e superficie liscia. All'ecografia il fegato appare iperecogeno, di aspetto brillante, il cosiddetto "*bright liver*". I dati di laboratorio sono nella maggior parte dei casi nella norma. (16,25)

1.4.1.2 Steatoepatite (ASH)

La ASH è caratterizzata dalla presenza istologica di necroinfiammazione. Le lesioni elementari tipiche sono l'infiltrato neutrofilo, il rigonfiamento degli epatociti (cellule balloniformi), i corpi di Mallory (corpuscoli apoptotici acidofili perinucleari, costituiti da aggregati di citocheratina), esito della perossidazione lipidica, ed infine la fibrosi perivenulare, o talvolta perisinusoidale. (25)

La presentazione clinica è molto simile a quella della steatosi e non sono noti parametri biochimici o strumentali in grado di differenziare le due forme. Tuttavia, le due patologie hanno diversa prognosi e i pazienti con steatoepatite hanno una probabilità del 40% di sviluppare cirrosi in 5 anni. (26)

1.4.1.3 Fibrosi epatica

In altri soggetti, l'assunzione cronica di eccessive quantità di alcol può provocare fibrosi epatica in assenza di evidenti fenomeni infiammatori e necrotici, associandosi per lo più alla steatosi (steato-fibrosi). (26) La deposizione di tessuto fibroso inizia nella sede perivenulare del lobulo epatico e porta alla cosiddetta capillarizzazione dei sinusoidi, responsabile del deficit di scambi gassosi e di nutrienti.

Il quadro clinico della fibrosi epatica è paragonabile a quello della steatosi cui quasi invariabilmente si associa. Un esame importante per l'individuazione di questa condizione è l'elastografia transitoria, che è diventata ampiamente disponibile e sta rapidamente sostituendo la biopsia come gold standard per la stadiazione della fibrosi. L'elastografia transitoria, una tecnica ad ultrasuoni eseguita con un macchinario specializzato (FibroScan), determina la rigidità del fegato in kiloPascal (kPa) misurando la velocità delle onde elastiche di taglio a bassa frequenza che si

propagano attraverso il fegato. Si tratta di una procedura eseguita in regime ambulatoriale e fornisce ottimi risultati. Tuttavia, l'elastografia è meno affidabile nei pazienti con obesità (anche se è stata sviluppata una sonda extra-large), ascite, eccessiva assunzione di alcol e colestasi extraepatica. (27)

1.4.1.4 Cirrosi

La cirrosi è caratterizzata istologicamente dalla presenza di fibrosi e noduli di rigenerazione, che determinano un profondo sovvertimento dell'architettura epatica. Con il progredire della fibrosi, il parenchima epatico viene sostituito da pseudolobuli, con perdita dello spazio portale e dei canali venosi efferenti. La cirrosi alcol-correlata è tipicamente micronodulare, ma con l'avanzare della necrosi e della fibrosi, può progredire ad un quadro macronodulare. Questa fase di transizione si accompagna solitamente ad una riduzione della componente steatosica. (28) Le conseguenze di questa alterazione strutturale sono molteplici. In primo luogo, il sangue che entra a livello epatico non riesce a raggiungere agevolmente la vena epatica terminale con conseguente sviluppo di ipertensione portale. In secondo luogo, gli epatociti dello pseudolobulo non sono adeguatamente perfusi e dunque vanno incontro a morte.

Fra gli esami di laboratorio, i principali indicatori di funzionalità epatica sono l'attività protrombinica e l'albuminemia. Per valutare l'entità del danno epatico è utile osservare eventuali alterazioni della transaminasemia e delle γ -GT. L'azotemia è frequentemente ridotta nel paziente con diagnosi di AUD per lo scarso apporto proteico, mentre l'uricemia si può innalzare a causa delle alterazioni del metabolismo intermedio provocate dall'abuso alcolico. (9)

Grazie al costo relativamente basso, all'accessibilità e all'assenza di radiazioni, l'ecografia può evidenziare un parenchima disomogeneo per la presenza di fibrosi e la presenza di noduli rigenerativi superficiali, che alterano il profilo epatico o che comprimono le vene sovraepatiche o la parete della colecisti. È inoltre utile per individuare le complicanze della cirrosi (ascite, epatocarcinoma, splenomegalia) e, attraverso l'indagine eco-color-Doppler, svelare modificazioni direzionali del flusso portale, la presenza di circoli collaterali, espressione di ipertensione portale, ed un incremento delle resistenze vascolari renali. (26,27)

In ogni caso, sebbene la presenza di epatopatia alcolica possa essere sospettata sulla base di parametri clinico-anamnestici, biumorali e strumentali, l'istologia è l'unico mezzo per confermare la diagnosi e valutare lo stadio della malattia e la prognosi del paziente. La biopsia, infatti, deve essere presa in considerazione quando permane il dubbio di fibrosi, soprattutto nei soggetti per i quali l'elastografia transitoria non è adatta o per chiarire l'eziologia della malattia dopo risultati clinici, biochimici e strumentali inconcludenti. Tuttavia, le alterazioni patologiche possono essere eterogenee; pertanto, l'errore di campionamento è comune e l'interpretazione deve essere effettuata da un patologo esperto, utilizzando sistemi di punteggio validati.(27)

Infatti, lo spettro morfologico della malattia epatica alcol-correlata comprende quattro gruppi di lesioni elementari che nello stadio pre-cirrotico predominano nelle regioni centrali dei lobuli epatici: (a) la steatosi macrovescicolare, con una miscela variabile di macro e micro-vescicole (steatosi di tipo misto); (b) la lesione epatocellulare con rigonfiamento balloniforme e potenziale necrosi; (c) l'infiammazione lobulare; (d) la fibrosi o cirrosi. In un determinato soggetto, si può individuare una singola lesione o qualsiasi combinazione delle stesse. (5)

1.4.2 Epatite acuta alcol-correlata

Per quanto riguarda l'esordio acuto, l'epatite acuta alcol-correlata è una sindrome clinica, diagnosticata quindi in concomitanza della comparsa recente di ittero e/o ascite in un paziente con abuso alcolico in atto. Tali segni possono associarsi a febbre con o senza infezione, perdita di peso, malnutrizione ed epatomegalia. Nei casi più gravi, può esordire con un'insufficienza epatica progressiva con ascite, encefalopatia e sanguinamento gastrointestinale. Per quanto riguarda i test biochimici, i livelli di AST sono tipicamente elevati a 2-6 volte il limite superiore dell'intervallo normale con un rapporto AST/ALT maggiore di 2, associati ad aumento della bilirubinemia e della neutrofilia. A seconda della gravità, l'albumina sierica può essere ridotta, il tempo di protrombina prolungato e il rapporto normalizzato internazionale (INR) può essere elevato. I pazienti con epatite acuta alcol-correlata sono inclini a sviluppare infezioni batteriche e insufficienza renale acuta dovuta a sindrome epatorenale di tipo 1. Sono stati progettati dei modelli prognostici per identificare i pazienti con epatite acuta alcol-correlata ad elevato

rischio di morte precoce. Per l'epatite alcol-correlata viene utilizzata la funzione discriminante di Maddrey (DF). Il punteggio si basa sui valori del tempo di protrombina (PT) e della bilirubina. Le forme gravi di epatite alcol-correlata sono quelle con $DF > 32$ e sono associate a un elevato rischio di mortalità precoce: in assenza di trattamento, la sopravvivenza a un mese dei pazienti con un $DF > 32$ oscilla tra il 50 e il 65%.

1.5 Complicanze della cirrosi

La cirrosi epatica viene definita "scompensata" quando insorgono delle complicanze. Ogni anno il 10% dei pazienti con cirrosi epatica "compensata" progredisce verso una condizione di cirrosi "scompensata", la maggior parte delle volte a causa di una grave ipertensione portale. Le complicanze più rilevanti nella storia naturale della cirrosi epatica sono l'emorragia gastrointestinale, il versamento ascitico, l'encefalopatia epatica e il carcinoma epatocellulare. Le complicanze meno frequenti, ma ugualmente temibili, sono la peritonite batterica spontanea, la sindrome epatorenale, la coagulopatia e la trombosi portale. (29)

Infine, vi sono anche dei pazienti che sviluppano uno scompenso improvviso con insufficienza d'organo e sono ad alto rischio di mortalità a breve termine. Questa condizione, definita come insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF), è una sindrome altamente pericolosa per la vita. (30)

1.5.1 Ipertensione portale

Il flusso portale fisiologico è dell'ordine di 1000-1200 mL/min. La pressione portale normale è di 7 mmHg, mentre la pressione nelle vene sovraepatiche è di 3-5 mmHg, con un gradiente di pressione tra vena porta e vene sovraepatiche di 2-4 mmHg.

Si parla di ipertensione portale clinicamente significativa quando il gradiente pressorio porta-sovraepatiche è superiore a 10-12 mm Hg.

I meccanismi con cui la cirrosi causa l'ipertensione portale sono molteplici. Un ruolo cruciale viene svolto dall'aumento della resistenza al flusso ematico all'interno del parenchima epatico. Un altro fattore rilevante nella genesi dell'ipertensione portale del cirrotico è l'iperafflusso portale dovuto alla vasodilatazione arteriolare

degli organi splancnici, indotta da sostanze vasodilatatrici (per esempio NO), a causa di un'alterazione emodinamica più generalizzata nota come "sindrome circolatoria iperdinamica".

La vasodilatazione, e la conseguente ipovolemia relativa, comporta l'attivazione dei sistemi vasocostrittori (noradrenalina, vasopressina) e dei sistemi sodioritentivi (renina, angiotensina, aldosterone). Ciò favorisce un'attiva ritenzione di acqua e sodio e una secondaria ipervolemia che, pur non compensando la vasodilatazione, favorisce l'iperafflusso portale aggravando così l'ipertensione portale stessa. Tutti questi meccanismi agiscono in maniera interrelata nel determinare l'ipertensione portale.

Inoltre, l'aumento progressivo della milza determina un sequestro intrasplenico più frequentemente di globuli bianchi e piastrine determinando la piastrinopenia che, a sua volta, può contribuire al deficit emocoagulativo già presente in questi pazienti. (29,31)

1.5.2 Varici esofagee e gastriche

Le manifestazioni gastrointestinali dell'ipertensione portale comprendono lo sviluppo di varici esofagee, varici gastriche e isolate varici intestinali.

La maggior parte dei pazienti cirrotici sviluppano questa condizione nel corso della loro vita. La diagnosi precoce delle varici esofagee precedente al primo episodio di sanguinamento è essenziale ma oggi, gli attuali parametri clinici, biochimici e radiologici non sono sufficientemente accurati per rilevare varici senza un'endoscopia di screening e per questo le linee guida suggeriscono, ai pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa, uno screening endoscopico mirato. I pazienti con ipertensione portale clinicamente significativa sono quelli che presentano una *stiffness* epatica superiore a 20 kPa, da sola o combinata con una bassa conta piastrinica (meno di 150.000 per mm³), un aumento delle dimensioni della milza e la presenza di circoli collaterali portosistemici.(27)

Una volta rilevata la presenza di varici esofagee e/o gastriche, è importante stadialarle attraverso la classificazione proposta dalla Japan Society for Portal Hypertension. Le varici esofagee vengono distinte sulla base del colore (bianco Cw e blu Cb), della forma (piccole e rettilinee F1, nodulari F2 e grandi o arricciate F3) e dei segni di colore rosso (RC0-3). Le varici gastriche sono suddivise in quelle che

coinvolgono il cardias (Lg-c), il fondo (Lg-f) e sia il cardias che il fondo (Lg-cf). (32)

La classificazione consente una stratificazione del rischio emorragico e determina la scelta dell'approccio profilattico (farmacologico o endoscopico). (29)

I beta-bloccanti non selettivi sono il trattamento di scelta per prevenire la rottura delle varici, infatti, l'uso dei beta-bloccanti nell'ipertensione portale è ben studiato e ha un meccanismo pleiotropico. Recenti studi hanno dimostrato i loro effetti multipli, come la prevenzione della traslocazione batterica, le proprietà antiossidanti e il contenimento della progressione della gastropatia congestizia, nonché il miglioramento della sopravvivenza nella ACLF. (33)

1.5.3 Ascite e peritonite batterica spontanea

L'ascite è una complicanza che si manifesta in oltre il 50% dei pazienti cirrotici nel corso della malattia. Insieme all'emorragia digestiva, è una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero e si associa a una diminuita sopravvivenza. Infatti, lo sviluppo di ascite nel paziente cirrotico indica una prognosi infausta. La mortalità è circa del 40% a 1 anno e del 50% a 2 anni.

L'ascite si classifica in tre gradi: I grado, lieve, visibile solo all'ecografia; II grado, rilevabile all'esame obiettivo, con la presenza di ottusità mobile alla percussione; III grado, direttamente visibile all'ispezione dell'addome, confermata dal segno del frotto positivo. (29)

L'ascite è una conseguenza dell'ipertensione portale a cui si aggiunge la ritenzione renale di sodio che porta all'espansione del volume del liquido extracellulare. (34).

La diagnosi differenziale tra i diversi tipi di ascite si effettua grazie al gradiente siero-ascite dell'albumina (SAAG). Se il SAAG è maggiore o uguale a 1.1 g/dL, l'ascite è attribuita ad ipertensione portale, con una specificità del 97%. Inoltre, viene misurata anche la concentrazione di proteine nel liquido ascitico per valutare il rischio di peritonite batterica spontanea (PBS), poiché i pazienti con concentrazione di proteine inferiore a 15 g/L presentano un rischio maggiore. In realtà, la diagnosi di PBS si effettua quando la conta dei granulociti neutrofili nel liquido ascitico è maggiore di 250/mm³. La PBS è l'infezione spontanea del liquido ascitico e avviene, in genere, per traslocazione batterica di microrganismi di origine enterica (prevalentemente E. coli e Klebsiella).

Per quanto riguarda il trattamento dell'ascite, la parte più importante del trattamento è la restrizione del sodio (assunzione di sale <5g) e la somministrazione di diuretici. La combinazione di due classi di diuretici (antagonisti dell'aldosterone e diuretici dell'ansa) è meglio tollerata e più efficace di un trattamento sequenziale. Inoltre, l'uso di albumina e l'aumento dell'apporto orale di proteine favorisce la mobilizzazione del liquido ascitico.

Con l'espressione "ascite refrattaria" si definisce un'ascite che non si risolve, o la cui precoce ricomparsa non è prevenuta dai comuni presidi dietetico-comportamentali e dall'impiego di diuretici in dosi adeguate a causa dell'insorgere di effetti collaterali come ipovolemia, ipotensione, disturbi elettrolitici, crampi e insufficienza renale secondaria. (29,34)

Per il trattamento dell'ascite refrattaria, è raccomandata la paracentesi evacuativa (LVP) per alleviare i sintomi. Tuttavia, la LVP è associata al rischio di disfunzione circolatoria indotta dalla paracentesi (PICD), che viene quindi mitigata con l'infusione concomitante di albumina (8 g/L per liquido ascitico rimosso).(33)

1.5.4 Sindrome epatorenale

La sindrome epatorenale (SER) è contraddistinta da una insufficienza renale che insorge in seguito ad alterazioni circolatorie funzionali renali che sovrappongono i meccanismi fisiologici di compensazione e determinano una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare in assenza di danno renale. L'instabilità emodinamica, propria dei pazienti con cirrosi avanzata, fa sì che deplezioni della volemia anche moderate, con conseguente intensa vasocostrizione a livello dei nefroni della corticale renale, inducano facilmente insufficienza renale di tipo prerenale.

I criteri diagnostici per la diagnosi di SER sono: presenza di cirrosi e ascite; creatinina sierica >1.5 mg/dL; nessun miglioramento della creatinina sierica dopo almeno 48 ore dalla sospensione del diuretico ed espansione del volume con albumina; assenza di shock; nessun trattamento corrente o recente con farmaci nefrotossici; assenza di malattia renale parenchimale.

Dal punto di vista clinico, si possono distinguere due tipi di SER. Quella di tipo 1 è caratterizzata da un'insufficienza renale rapidamente progressiva. Questo tipo di SER si sviluppa di solito con un evento scatenante, il più delle volte rappresentato

dalla PBS. La SER di tipo 1 si verifica nel contesto di un peggioramento acuto della funzione circolatoria ed è frequentemente associata all'encefalopatia. La prognosi è infausta, infatti, l'espansione del volume plasmatico mediante l'infusione di soluzione fisiologica non è in grado di migliorare la funzione renale nonostante il fatto che, anatomicamente, i reni di questi pazienti sono del tutto normali. La SER di tipo 2 è caratterizzata da una moderata insufficienza renale, che segue un andamento costante o lentamente progressivo. Nella maggior parte dei casi appare spontaneamente ed è spesso associata ad ascite refrattaria. (29,35)

Il nocciolo della terapia della SER ruota ancora intorno al tentativo di escludere altre cause (infezioni, malattie glomerulari, shock e necrosi tubulare acuta), in concomitanza con l'espansione di volume con albumina per 48 ore, seguita dall'utilizzo di vasocostrittori (terlipressina, octreotide in combinazione con midodrina e noradrenalina). La terlipressina rimane il vasocostrittore più efficace e associato a minori eventi avversi.

I pazienti con SER che non rispondono alla terapia e che presentano un GFR persistentemente <25 mL/min per più di un mese e mezzo e/o sono in dialisi, sono candidati al trapianto simultaneo fegato-rene. (33)

1.5.5 Encefalopatia epatica

L'encefalopatia epatica è una sindrome neurologica reversibile caratterizzata da alterazioni della coscienza, della personalità e della funzione neuromuscolare.

Si presenta in circa il 20% dei pazienti nel corso della storia naturale della cirrosi ed è particolarmente frequente nei pazienti che sono stati sottoposti a interventi di shunt portosistemico. Sulla base della gravità dei sintomi l'encefalopatia viene definita di I, II, III o IV grado. Alcuni autori parlano di encefalopatia latente in concomitanza di alterazioni all'esecuzione di test psicometrici in pazienti che non presentano manifestazioni cliniche. Il più delle volte l'encefalopatia insorge in seguito a "fattori precipitanti", in particolare la stipsi, le emorragie digestive, le infezioni, gli squilibri elettrolitici, le diete iperproteiche, l'uso di benzodiazepine o l'eccesso di diuretici.

La genesi dell'encefalopatia è multifattoriale ma l'ammoniaca è stata la prima sostanza indicata come responsabile dell'encefalopatia. Infatti, l'ammoniaca può attraversare la barriera ematoencefalica ed è eliminata in modo insufficiente nei

pazienti con cirrosi epatica. Inoltre, in presenza di alcalosi, aumenta la quota ematica di ammoniaca gassosa, diffusibile attraverso la barriera ematoencefalica. Insieme all'ammoniaca, un altro agente che determina l'insorgenza dell'encefalopatia può essere l'infiammazione sistemica causata dalla malattia epatica. Di recente, è stato ipotizzato che il principale meccanismo attraverso cui i metaboliti dannosi esercitano la loro tossicità cerebrale sia un insulto agli astrociti che si rigonfiano (*swelling*). In particolare, poiché queste cellule sono la sede principale del metabolismo cerebrale dell'ammoniaca, un eccesso di questa sostanza provocherebbe una grave alterazione della loro funzione, con conseguenze anche sulla funzione neuronale.

La diagnosi di encefalopatia epatica è principalmente clinica ed è importante che essa sia precoce, sia per avviare il paziente ad un trattamento corretto, sia per evitare la somministrazione di farmaci addirittura controproducenti. Un sintomo considerato tipico è il *flapping tremor* ("tremore a battito d'ali"), che può essere frequentemente riscontrato alle estremità degli arti superiori. (29,36)

La terapia di prima linea prevede la somministrazione di disaccaridi non assorbibili (lattulosio). L'aggiunta di polietilenglicole (PEG) al lattulosio porta ad un miglioramento precoce dell'encefalopatia con vantaggi in termini di sopravvivenza. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato un ruolo positivo della rifaximina e della L-ornitina L-aspartato (LOLA) per via endovenosa.

La rifaximina è un antibiotico orale con assorbimento gastrointestinale minimo, attività ad ampio spettro contro i batteri enterici, eccellente tollerabilità ed assenza di interazioni farmacologiche. L'evidenza dell'uso della rifaximina nell'encefalopatia richiede molta attenzione, infatti, studi recenti supportano l'uso di rifaximina come agente aggiuntivo al lattulosio e non in monoterapia. Infatti, quando viene utilizzata in combinazione con il lattulosio, la rifaximina è efficace nel miglioramento dell'encefalopatia, nella riduzione della mortalità e nella riduzione della durata della degenza ospedaliera.

Il fabbisogno dietetico e calorico deve essere rispettato, attraverso un adeguato apporto calorie (35-45 kcal/kg/die) e proteine (1-1.5 g/kg/die).

I BCAA (amminoacidi a catena ramificata) possono essere utili in quanto sono metabolizzati nel muscolo e nel cervello e promuovono la sintesi proteica, sopprimendo il catabolismo proteico e agendo come substrati della gluconeogenesi.

Infine, l'uso di integratori di zinco è utile per la remissione dei sintomi dell'encefalopatia. Infatti, lo zinco è un cofattore degli enzimi del ciclo dell'urea. (33)

1.5.6 Acute on chronic liver failure (ACLF)

La definizione europea di ACLF è stata proposta dall'Associazione Europea per lo studio del fegato (EASL-CLIF) nel 2013. Essa considera i pazienti con ACLF sulla base del punteggio CLIF-OF (Chronic LIver Failure Organ Failure), un punteggio di valutazione dell'insufficienza d'organo sequenziale che prende in considerazione sei diversi sistemi e/o organi che possono entrare in insufficienza nell'ACLF (fegato, reni, cervello, coagulazione, circolazione e respirazione). Inoltre, questa definizione prende in considerazione i pazienti con cirrosi, indipendentemente dalla presenza di precedenti scompensi.

In base al numero di insufficienze d'organo, i pazienti con ACLF sono stratificati in tre gruppi con rischio di mortalità progressivamente crescente: ACLF di grado 1 (insufficienza renale singola o di un altro organo singolo se associata a insufficienza cerebrale o renale); ACLF di grado 2 (due insufficienze d'organo) e ACLF di grado 3 (tre o più insufficienze d'organo).

L'ACLF ha un impatto negativo sulla sopravvivenza dei pazienti con cirrosi, con un tasso di mortalità medio a 28 giorni che supera il 15%-20% e che arriva al 70% nel grado 3.

In quasi il 70% dei pazienti con ACLF, è possibile identificare un evento precipitante, il più comune dei quali è l'infezione batterica. Altri eventi possono essere l'epatite acuta alcol-correlata, le riacutizzazioni dell'HBV e le gravi emorragie gastrointestinali. È interessante notare che nel 20% circa dei pazienti con ACLF è possibile identificare anche più di un evento precipitante. (30)

Per quanto riguarda il management dei pazienti, la riabilitazione nutrizionale è una delle pietre miliari della gestione della ACLF: è raccomandato l'introito di 1.5-2.0 g di proteine/kg al giorno e di 35-40 kcal/kg al giorno con prevalenza di carboidrati. Gli antibiotici dovrebbero far parte della gestione dell'ACLF, indipendentemente dallo stato di sepsi, a causa dell'elevato rischio di complicazioni legate alle infezioni. La terlipressina e l'albumina hanno dimostrato di essere utili nei pazienti con ACLF, ma l'FDA ha recentemente limitato l'uso in pazienti con ACLF di grado 3 a causa del rischio di sovraccarico polmonare e di eventi avversi ischemici.

È stato dimostrato che il trapianto di fegato dia risultati eccellenti nell'ACLF, tranne che nei pazienti con alti gradi di insufficienza respiratoria o circolatoria. I pazienti con ACLF non sottoposti a trapianto hanno una sopravvivenza dell'8% a 1 anno, rispetto all'80% di quelli sottoposti a trapianto. (33)

1.6 La gestione dei pazienti con cirrosi

1.6.1 Introduzione

In caso di cirrosi, inizialmente la sintomatologia può essere scarsa o assente, ma in alcuni casi possono manifestarsi precocemente alcuni segni di scompenso di cui si è parlato nel capito precedente. Inoltre, è frequente il deterioramento complessivo dello stato di salute, caratterizzato da anoressia, perdita di peso e di massa muscolare, debolezza ed affaticabilità. Abbastanza precocemente compaiono le telangectasie al volto, gli *spider naevi*, l'eritema palmare, l'ipertrofia bilaterale delle parotidi, mentre più tardivamente si osservano la ginecomastia, la rarefazione dei peli sovrapubici e l'ipotrofia testicolare nell'uomo. Infine, l'ittero è spesso conseguenza della colestasi intraepatica in corso di grave insufficienza epatocellulare. (29)

Gli obiettivi principali della gestione della patologia alcol-correlata sono la prevenzione delle complicanze, dello scompenso e della morte. Infatti, non esistono delle terapie mediche per la cura della cirrosi, si può però aiutare il paziente attraverso terapie sperimentali e sintomatiche e attraverso un rigoroso monitoraggio dei fattori di rischio e dell'evoluzione della malattia.

Dunque, è fondamentale l'astensione dall'alcol; il mantenimento di un peso adeguato con un'alimentazione sana accompagnata da esercizio fisico; la revisione dei farmaci e degli integratori; la visione di esami ematochimici e strumentali seriati; la prevenzione dalle infezioni e lo screening per i tumori associati al consumo alcolico. (27)

1.6.2 Astinenza dall'alcol

L'astinenza dall'alcol, completa e prolungata, rimane la pietra miliare della gestione della malattia epatica alcol-correlata e dell'AUD. Il trattamento più efficace per

l'AUD è costituito da una combinazione di interventi psicosociali, tra cui la terapia di potenziamento motivazionale, la terapia cognitivo-comportamentale, la partecipazione a gruppi di sostegno come gli Alcolisti Anonimi e la terapia farmacologica. Tuttavia, l'uso di alcuni farmaci (come il disulfiram, naltrexone o acamprosato) è limitato nei pazienti con cirrosi scompensata a causa della potenziale epatotossicità o della mancanza di studi sull'uso di queste molecole. (37) D'altro canto, il baclofene è sicuro e sembra essere efficace per prevenire la ricaduta in pazienti con malattia epatica alcol-correlata avanzata, ma non è stato studiato nella popolazione sottoposta a trapianto di fegato. (2)

Per quanto riguarda il danno d'organo, è fondamentale l'individuazione dei soggetti nelle prime fasi della malattia, quando la fibrosi epatica è potenzialmente reversibile. Inoltre, insieme a interventi mirati al controllo del consumo alcolico, il paziente deve essere incoraggiato ad intervenire sulle comorbidità come l'obesità e altri componenti della sindrome metabolica. Da recenti studi è emerso che la promozione dell'esercizio fisico nei pazienti obesi che continuano a bere alcolici migliora diversi parametri nutrizionali, ma non ha alcun effetto sui trigliceridi epatici. I futuri sviluppi nella comprensione dei meccanismi sinergici tra alcol e componenti della sindrome metabolica potranno aiutare a formulare raccomandazioni chiare in questa popolazione. (27)

1.6.3 Monitoraggio e stadiazione della cirrosi

La prognosi di pazienti affetti da cirrosi viene valutata avvalendosi di punteggi comunemente utilizzati, come il Child Pugh (tabella I) e il MELD (Model for End-Stage Liver Disease), punteggio che si basa su INR, creatinina, bilirubina e utilizzo dell'emodialisi nell'ultima settimana. Una classificazione Child-Pugh grado B o superiore è coerente con uno scompenso epatico precoce, mentre un punteggio MELD pari o superiore a 12 punti è predittivo di un rischio di complicanze della cirrosi. (27)

Perciò, i pazienti con cirrosi vengono sottoposti ad un pannello metabolico di base, test di funzionalità epatica, emocromo completo e INR ogni sei mesi per ricalcolare il valore di Child-Pugh e MELD. I pazienti con un punteggio MELD pari o superiore a 15 dovrebbero essere indirizzati alla valutazione del trapianto di fegato così come pazienti con ascite, encefalopatia epatica o emorragia di varici. La

gestione delle complicanze acute o refrattarie della cirrosi è gestita in regime di ricovero nei centri ospedalieri di riferimento. (38,39)

In ogni caso, è bene ricordare che diversi studi retrospettivi hanno evidenziato un peggioramento della prognosi non solo legato al MELD e all'età, ma anche agli episodi di scompenso e al consumo persistente di alcol, che a sua volta slantizza gli scompensi. Infatti, l'infiammazione epatica dovuta alla traslocazione di prodotti batterici intestinali in seguito all'abuso di alcol aumenta la resistenza intraepatica e contribuisce all'insufficienza multiorgano e all'elevata mortalità dei pazienti con malattia epatica alcol-correlata. L'ipertensione portale e le alterazioni circolatorie associate sono particolarmente evidenti nella cirrosi ad eziologia alcolica, con ulteriori alterazioni in caso di esposizione all'alcol in fase acuta.

Tabella I. Calcolo Child-Pugh

Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Bilirubina totale (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumina sierica (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.71-2.30	> 2.30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Gradi I-II	Gradi III-IV

1.6.4 Screening per epatocarcinoma e altri tumori

Si deve tener conto, inoltre, del fatto che i pazienti con cirrosi alcol-correlata hanno un rischio maggiore di sviluppare un carcinoma epatocellulare. Secondo i dati di un programma di sorveglianza di 450 pazienti Child-Pugh A e B nell'arco di cinque anni, l'incidenza annuale è del 2,6%. Pertanto, la sorveglianza per il carcinoma epatocellulare è raccomandata dalle linee guida. Secondo una meta-analisi, il rischio diminuisce del 6-7% all'anno nei pazienti che diventano astinenti. L'uso eccessivo di alcol è quindi cancerogeno ed è anche associato a un aumento del rischio di tumori maligni in altri organi come l'orofaringe, l'esofago, lo stomaco, il pancreas e il rene.

Tuttavia, in assenza di raccomandazioni, la sorveglianza per altri tumori non viene proposta di routine per i pazienti affetti da cirrosi. (2)

1.6.5 Screening per altri danni d'organo

I pazienti con cirrosi da malattia epatica alcol-correlata possono anche soffrire disfunzioni di altri organi. Tra gli organi più colpiti vi è il cuore (cardiomiopatia alcol-correlata), il pancreas (pancreatite acuta e cronica), il rene (nefropatia indotta da IgA) e il sistema nervoso (nefropatia centrale e periferica). Le alterazioni dello stato di coscienza e il deterioramento cognitivo possono essere correlate all'encefalopatia epatica, ma anche l'encefalopatia di Wernicke o alla sindrome da astinenza. (29)

1.6.6 Prevenzione delle infezioni batteriche

Le infezioni batteriche e la sepsi sono un'importante causa di morte nei pazienti con cirrosi alcol-correlata. L'insufficienza epatica avanzata, l'emorragia acuta da varici e la bassa concentrazione di proteine nell'ascite sono rischi ben noti. Infatti, in questi casi, poiché l'infezione è spesso causata dalla traslocazione di batteri Gram negativi di origine intestinale, la prevenzione si basa sulla decontaminazione intestinale selettiva con un fluorochinolone. Non c'è un consenso sulla durata dell'uso a lungo termine della terapia antibiotica orale per prevenire le infezioni in pazienti particolarmente a rischio. Tuttavia, la terapia antibiotica è associata alla comparsa di organismi resistenti. Per questo motivo sono necessari approcci alternativi. È interessante notare che i risultati preliminari di un trial in doppio cieco dimostrano che la somministrazione di pentossifillina per via orale (1200 mg/die) diminuisce significativamente il rischio di infezione batterica nei pazienti con cirrosi avanzata (40).

Per quanto riguarda gli studi di correlazione, non si conosce ancora la relazione tra consumo alcolico e aumento del rischio di infezioni perché, anche se in alcuni studi sembra che le due variabili siano legate e all'aumentare della prima, aumenti anche la seconda, negli stessi studi non viene preso in considerazione il ruolo confondente della malnutrizione come fattore facilitante per le infezioni. Infatti, lo scarso stato nutrizionale e la sarcopenia possono interessare fino al 50% dei pazienti con malattia epatica alcol-correlata a causa dell'aumento del catabolismo,

dell'insufficiente apporto di calorie, di micronutrienti (compreso lo zinco) e di vitamine. L'implementazione di un supporto nutrizionale nei pazienti malnutriti può fornire benefici clinici, anche se l'impatto su endpoint clinicamente rilevanti è variabile. Tuttavia, considerando l'eterogeneità dei disegni degli studi e delle caratteristiche dei pazienti, lo screening e la correzione della malnutrizione è ancora indicato e dovrebbe far parte della gestione multidisciplinare di questi pazienti. (2)

1.6.7 Terapie sperimentali

Sono state sperimentate diverse terapie specifiche per il fegato nella cirrosi alcol-correlata, tra cui S-adenosil-L-metionina, propiltiouracile, colchicina, steroidi anabolizzanti-androgeni e silimarina. Queste terapie non hanno dimostrato benefici consistenti sugli endpoint clinici. Strategie pro-rigenerative che mirano a migliorare la cirrosi scompensata con terapie a base di cellule staminali sono complessivamente ben tollerate, con un'efficacia simile a quella delle cure standard. È stato dimostrato che la somministrazione di GCSF e di eritropoietina riduce la mortalità a un anno rispetto allo standard di cura in pazienti con cirrosi scompensata a prevalente eziologia alcolica. (2)

1.7 Iter diagnostico per il disturbo da uso alcolico (AUD)

Il disturbo da uso di alcol è definito dal Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) con i criteri operativi riportati in Tabella II. I criteri diagnostici sono undici e chiunque ne soddisfi almeno due nell'ultimo anno riceve una diagnosi di AUD. La pubblicazione del DSM-5 ha rappresentato un importante passo in avanti per superare la differenziazione arbitraria tra abuso e dipendenza da alcol, attraverso la creazione del concetto globale di disturbo da uso di alcol. Questo nuovo concetto è utile non solo perché unifica il disturbo, ma anche perché introduce una prospettiva parzialmente dimensionale in quello che è stato tradizionalmente chiamato alcolismo, includendo anche criteri basati su una serie di conseguenze psicologiche, biologiche, comportamentali e sociali riguardo all'uso di alcol, tentando in questo modo di cogliere la complessità del disturbo stesso. La distinzione categorica tra chi è e chi non è un alcolista non è utile dal

punto di vista clinico e può essere dannosa a causa della stigmatizzazione. (41) In base al numero di criteri soddisfatti si definisce il grado del disturbo, che va da lieve (2-3 criteri) a moderato (4-5 criteri) a grave (6 o più criteri). (2)

Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati con AUD è risultato soffrire anche di altri disturbi psichiatrici. Le patologie psichiatriche che più sono correlate all'AUD sono il disturbo d'ansia generalizzato, la depressione maggiore, il disturbo post-traumatico da stress e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività. Sebbene qualsiasi disturbo psichiatrico possa coesistere con l'AUD, data la sua elevata prevalenza nella popolazione generale, studi dettagliati hanno rivelato disturbi in più ambiti psichiatrici, con tassi di coesistenza molto superiori alla media, situazione che suggerisce una relazione sinergica tra AUD e questi disturbi. La base di questa sinergia è stata individuata in molteplici cofattori, tra cui quelli comportamentali e neurobiologici. Questi fattori possono giocare un ruolo in tutte le fasi dell'AUD, compresa la predisposizione all'AUD e alla psicopatologia coesistente, la vulnerabilità ai fattori di rischio ambientali che esacerbano queste predisposizioni, la natura del rinforzo nell'intossicazione acuta, l'uso progressivo di alcol che porta alla dipendenza, il neuroadattamento alla base della dipendenza cronica, le manifestazioni dell'astinenza acuta e prolungata, la comparsa di complicazioni mediche e psichiatriche e, infine, il potenziale di ricaduta una volta raggiunta l'astinenza. (42)

Tabella II. Criteri per diagnosi disturbo da consumo alcolico

La sostanza è spesso assunta in quantitativi maggiori o per un periodo più lungo di quanto fosse nelle intenzioni.
Desiderio persistente o sforzi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza.
Una grande quantità del tempo è impiegata in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad usare la sostanza o recuperare dai suoi effetti.
Craving o forte desiderio o spinta all'uso della sostanza.
Uso ricorrente della sostanza che causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa.
Uso continuato della sostanza nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza.
Importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso della sostanza.
Uso ricorrente della sostanza in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso.
Uso continuato della sostanza nonostante la consapevolezza di un problema persistente o ricorrente, fisico o psicologico, che è stato probabilmente causato o esacerbato dalla sostanza.

Tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti fattori:

- a. un bisogno di quantità marcatamente aumentate della sostanza per ottenere l'intossicazione o l'effetto desiderato.
- b. una marcata diminuzione dell'effetto con l'uso continuato della stessa quantità della sostanza.

Astinenza, manifestata da ciascuno dei seguenti fattori:

- a. la caratteristica sindrome di astinenza per la sostanza;
- b. la stessa sostanza (o una strettamente correlata) viene assunta per attenuare o evitare i sintomi di astinenza.

1.8 Iter diagnostico per il consumo alcolico e di altre sostanze

Esistono sia marcatori indiretti del consumo di alcol, sia marcatori diretti.

Tra i marcatori indiretti troviamo γ -GT, ALT, AST e MCV la cui misurazione è facile e poco costosa ma tali marcatori presentano bassa sensibilità e specificità. Nessun singolo marcatore o combinazione di marcatori è in grado di differenziare le diverse cause di malattia epatica. La γ -GT è solitamente più alta nei pazienti con malattia epatica alcol-correlata rispetto a quelli con altre malattie epatiche. Tuttavia, l'attività della γ -GT sierica perde la sua specificità per l'alcol nella malattia epatica più avanzata perché la sua attività è elevata nei pazienti con fibrosi estesa, indipendentemente dalla causa.

Allo stesso modo, l'aumento delle AST può essere osservato in tutte le forme di epatopatia alcol-correlata con una sensibilità del 50% e una specificità di circa l'80%. I livelli di AST sono raramente superiori a 300 U/mL, mentre i livelli di ALT sono comunemente più bassi. Anche il rapporto AST/ALT, tipicamente superiore a 1, non è né specifico né sensibile, soprattutto nella cirrosi.

Inoltre, il marcatore indiretto dell'alcol per eccellenza è la transferrina carboidrato carente (CDT) che può essere misurata per confermare un consumo critico di alcol in pazienti che si sospetta neghino l'assunzione della sostanza. Tuttavia, la CDT può indicare solo un consumo elevato di alcol, dal momento che individua solamente un'assunzione giornaliera maggiore a 50-80 g di etanolo per un periodo di almeno una settimana.

È bene anche notare che la CDT si normalizza due o tre settimane dalla cessazione dell'uso di alcol e che, dal momento che esistono molti fattori confondenti per la misurazione della CDT, tra i quali la gravità della malattia epatica, i pazienti con cirrosi hanno più spesso un risultato falso negativo. Per aumentare l'affidabilità, la

CDT dovrebbe essere espressa come percentuale di transferrina totale, tenendo così conto delle variazioni individuali dei livelli di transferrina. (43)

D'altro canto, le misurazioni effettuate utilizzando i marcatori diretti dell'alcol, cioè il glucuronide etilico (EtG), il solfato etilico (EtS), il fosfatidiletanolo (PEth) e gli esteri etilici degli acidi grassi (FAEE), hanno una specificità molto più elevata, poiché sono tutti prodotti diretti del metabolismo non ossidativo dell'etanolo. Inoltre, rispetto alla determinazione diretta dell'etanolo nel sangue o nell'aria espirata, essi hanno una finestra di rilevamento molto più lunga, che spesso è fondamentale per scoprire l'assunzione di alcol. (2)

Ad oggi, la determinazione del coniugato dell'etanolo EtG nell'urina (uEtG) è ampiamente utilizzata in molti Paesi europei per provare la recente astinenza da alcol in ambito forense o per il monitoraggio regolare dei pazienti inseriti in programmi di dipendenza dall'alcol e prima dell'inserimento in lista trapianto di fegato. A seconda del livello di assunzione di alcol, l'EtG rimane nelle urine fino a 80 ore. Per lo screening si raccomanda un immunodosaggio poco costoso con la possibilità di confermare i risultati positivi attraverso la più costosa la cromatografia liquida con spettrometria tandem.

Se si utilizza un cut-off di 0.1 mg/L, si rischia di individuare un consumo di quantità anche molto piccole di alcol (<5 g), e dunque di falsificare il risultato nel caso il paziente abbia assunto accidentalmente alcol, ad esempio attraverso dolci, salse e soluzioni per la bocca contenenti alcol.

Pertanto, spesso si utilizza un cut-off più alto, che determina una sensibilità leggermente inferiore, ma comunque molto elevata.

A differenza dell'EtG urinario, la determinazione dell'EtG su matrice cheratinica (hEtG) è un potente strumento per monitorare non solo l'astinenza a breve ma anche quella a lungo termine, per un periodo fino a sei mesi. In questo modo, ogni segmento di capello di 1 cm di lunghezza riflette il consumo di alcol per circa un mese. Tuttavia, se si utilizzano campioni inferiori a 3 cm o superiori a 6 cm, i risultati devono essere interpretati con cautela. Infatti, nei soggetti con i capelli corti, si può verificare l'incorporazione dell'EtG dal sudore nei capelli dopo un recente consumo di alcolici. Oppure in individui con i capelli lunghi, i trattamenti come la tinta, la permanente o la decolorazione, possono avere un ruolo nel ridurre la concentrazione di EtG. Inoltre, la crescita più lenta dei capelli nei pazienti cirrotici deve essere considerata nella valutazione dei risultati. Tuttavia, diversi

studi mostrano un'elevata correlazione tra l'assunzione giornaliera di alcol e le concentrazioni di hEtG in segmenti di capelli lunghi 3-6 cm. I valori limite accettati a livello internazionale sono: per l'astinenza <7 pg/mg, per il "bere sociale" hEtG 7-30 pg/mg e per il consumo cronico eccessivo di alcol con più di 60 g di etanolo al giorno hEtG >30 pg/mg.

Per avere un quadro completo del reale consumo di alcol di un paziente, sarebbe ottimale combinare i diversi metodi disponibili, ad esempio i questionari con i test uEtG e hEtG. (44)

Questi pazienti solitamente vengono anche sottoposti a screening per altre sostanze attraverso test delle urine. Comunemente vengono testate Cocaina, Anfetamine, Marijuana, Fenciclidina (PCP) e Oppioidi. Alcuni test possono includere anche le Benzodiazepine. Oltre ai problemi legati ai falsi positivi o negativi del test, l'analisi standard delle urine non è in grado di individuare alcune droghe illecite esistenti. L'epidemiologia del consumo di droghe si è modificata negli ultimi dieci anni e vi è una maggiore prevalenza di sostanze come i cannabinoidi sintetici, l'MDMA (ecstasy) e le varianti chimiche degli oppioidi e della PCP, che potrebbero non essere rilevate da molti test delle urine. Inoltre, la maggior parte degli screening delle sostanze stupefacenti nelle urine non fornisce un risultato quantitativo, ma semplicemente un esito "positivo" o "negativo" se il test rileva o meno un substrato. (45)

1.9 Il trapianto di fegato

1.9.1 Epidemiologia e nozioni

Il trapianto di fegato dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con malattia epatica in fase terminale, nei quali tale pratica prolunghi l'aspettativa di vita o almeno sia in grado di migliorare la qualità della vita. (46)

Il dottor Thomas E. Starzl a Denver, nel 1963, eseguì il primo tentativo di trapianto di fegato su un essere umano; tuttavia, fu solo nel 1967 che egli riportò il primo successo. Nel 1979 Roy Calne introdusse l'uso della Ciclosporina e così la sopravvivenza ad un anno dei trapiantati incrementò da meno del 30% a circa il 70%. Nel 1983, durante la Consensus Conference del National Institutes of Health

(NIH), si concordò di inserire l'epatopatia alcol-correlata fra le indicazioni al trapianto di fegato, purché i candidati venissero valutati consapevoli e capaci di astenersi da bevande alcoliche dopo il trapianto. (47)

Ad oggi, il trapianto di fegato garantisce una sopravvivenza ad un anno di circa l'85%, quindi il beneficio in termini di sopravvivenza legato al trapianto è limitato ai pazienti con scompenso avanzato, mentre nessun beneficio in termini di sopravvivenza si attua in pazienti con cirrosi di gravità intermedia. I risultati dei trapianti nei pazienti con malattia epatica alcol-correlata sono migliorati, con una sopravvivenza dell'organo e del paziente equiparabile a quella osservata dopo il trapianto per altre eziologie. Anche se solo alcuni pazienti con malattia epatica alcol-correlata soddisfano i criteri rigorosi richiesti per i candidati all'inserimento in lista, il numero di trapianti effettuati è aumentato negli ultimi tre decenni. (46)

Tra il 2004 e il 2013, il numero di nuovi trapianti di fegato per malattia epatica alcol-correlata negli Stati Uniti è aumentato del 45%. In Europa, il numero di nuove registrazioni di trapianti di fegato per malattia epatica alcol-correlata è aumentato dell'8.3% tra i periodi 1988-1995 e 1996-2000. Sebbene il numero di pazienti in lista d'attesa continui ad aumentare, si prevede che la disponibilità di donatori nel prossimo decennio diminuisca, aggravando ulteriormente la carenza di organi. La modifica della legislazione, l'ampliamento dei criteri di idoneità dei donatori, gli investimenti nell'assistenza sanitaria, nelle infrastrutture e nell'educazione sono aspetti importanti per aumentare il numero di donatori di organi e dunque bisognerebbe investire su questi aspetti. (48)

1.9.2 Inserimento dei pazienti in lista

Il processo di valutazione per l'inserimento in lista dei pazienti con cirrosi alcol-correlata è simile a quello dei pazienti con altre eziologie. Infatti, le indicazioni e le controindicazioni per il trapianto nei pazienti con cirrosi alcol-correlata sono le stesse di quelle dei pazienti con cirrosi di qualsiasi tipo. Tuttavia, ci sono questioni specifiche che devono essere affrontate durante il processo di valutazione e dopo il trapianto, tra cui la valutazione della dipendenza, lo screening del mantenimento della sobrietà e una specifica valutazione relativa ai potenziali effetti multisistemici del consumo severo di alcol a lungo termine. (49)

La tempistica per il trapianto è cruciale, poiché i pazienti che dovrebbero essere sottoposti a trapianto per una malattia epatica in fase terminale devono essere sottoposti a intervento chirurgico prima che si verifichino complicanze sistemiche pericolose per la vita. Dall'altra parte, pazienti non dovrebbero essere sottoposti a trapianto troppo presto, poiché il vantaggio del trapianto potrebbe essere sbilanciato dal rischio dell'intervento chirurgico e dell'immunosoppressione per tutta la vita.

La priorità nella lista d'attesa è basata sul tempo di attesa e sulla gravità della malattia epatica con la classificazione di Child-Pugh e, dal 2002, anche con il punteggio MELD. Nei pazienti con MELD ≤ 14 , la sopravvivenza a 1 anno è risultata inferiore con trapianto piuttosto che senza trapianto. Di conseguenza, un punteggio MELD > 15 è raccomandato per l'inserimento in lista di pazienti con cirrosi in fase terminale. Il suo valore prognostico è stato convalidato in pazienti con un ampio spettro di malattia epatica alcol-correlata, compresa l'epatite acuta alcol-correlata.

Inoltre, anche se il punteggio MELD guida l'assegnazione degli organi in molti Paesi europei, la decisione finale di assegnazione si basa spesso su più parametri oltre al MELD, tra cui la compatibilità con il donatore e le priorità locali/regionali. (46)

In realtà, esistono diverse eccezioni al MELD, tra cui le complicanze polmonari della cirrosi, l'ascite refrattaria, il sanguinamento da varici, l'encefalopatia epatica, l'amiloidosi, ecc. In questi casi, punti extra potrebbero essere attribuiti ai pazienti al fine di dare loro priorità al trapianto. I punteggi del sodio sierico (MELD-Na) e dell'età (MELD integrato) sono stati proposti per migliorare il valore predittivo del MELD. Anche il Delta MELD (DMELD), ovvero la variazione del MELD nel tempo, potrebbe essere un miglior predittore di mortalità.

Un'altra eccezione al MELD è l'HCC. Infatti, al MELD di laboratorio possono essere aggiunti punti dipendenti dal tempo della lista d'attesa per dare priorità ai pazienti con HCC. Possono essere aggiunti, inoltre, altri punti a seconda del tipo di tumore (dimensioni, numero di noduli, livelli di alfa fetoproteina, risposta alle procedure di *downstaging*). (47)

Quindi, sono necessarie valutazioni più sofisticate per consentire ai pazienti idonei di accedere alla lista trapianti. Perciò, oltre alla funzionalità epatica, la valutazione medica dei pazienti con malattia epatica alcol-correlata prima del trapianto di fegato deve comprendere lo studio della funzione pancreatico, della funzione renale e dello

stato nutrizionale, oltre a rilevare la neuropatia centrale e periferica, la miopatia e la cardiomiopatia. Un'attenzione particolare è richiesta per l'encefalopatia cronica, per escludere la demenza alcol-correlata, mentre l'alta prevalenza di uso concomitante di alcol e tabacco giustifica uno screening aggiuntivo per l'aterosclerosi e la cardiopatia ischemica.

È inoltre fondamentale escludere qualsiasi malattia neoplastica o pre-neoplastica in atto, dal momento che questi pazienti hanno una maggiore incidenza di alcuni tumori maligni dopo il trapianto. Anche se non esistono linee guida generali per lo screening dei tumori prima del trapianto in pazienti con malattia epatica alcol-correlata, un protocollo di sorveglianza più intensivo che includa endoscopia del tratto gastrointestinale superiore, pancolonscopia, TAC torace e addome ed esame otorinolaringoiatrico dovrebbe essere preso in considerazione. (37)

Infine, nei pazienti con malattia epatica alcol-correlata deve essere eseguita anche una valutazione psicosociale e tossicologica per stabilire la probabilità di astinenza a lungo termine dopo il trapianto. Poiché il consumo severo e la dipendenza da alcol possono essere associati a disturbi di personalità, depressione, ansia, poli-abuso di sostanze e altri disturbi psichiatrici, è anche necessaria una valutazione psichiatrica. Un approccio multidisciplinare che valuti non solo l'idoneità medica, ma anche quella psicologica è quindi obbligatorio. (50)

Una revisione sistematica della letteratura disponibile ha osservato che la durata dell'astinenza prima del trapianto, un supporto sociale più scarso e una storia familiare di AUD sono i tre fattori di rischio significativi per la ricaduta, ma nessuno di questi fattori è stato fortemente correlato con la ricaduta nel consumo alcolico post-trapianto. (51)

1.9.3 La regola dei 6 mesi

Per razionare gli organi, la maggior parte dei programmi richiede un periodo di sei mesi di astinenza prima della valutazione dei pazienti con AUD. In realtà, attualmente non esiste un consenso sulla durata minima appropriata dell'astinenza da bevande alcoliche pre-trapianto. Infatti, il rischio di recidiva nel consumo di alcol sembra essere correlato alla durata del follow-up dopo il trapianto, piuttosto che alla durata dell'astinenza prima del trapianto; tuttavia, questo aspetto rimane controverso. (37)

L'interesse della regola dell'astinenza di 6 mesi in realtà è duplice: l'astinenza può portare a un significativo miglioramento della funzione epatica evitando la necessità di trapianto; e questo periodo di astinenza è un'opportunità per valutare la compliance del paziente. Tuttavia, esistono forti limitazioni a questa regola: la durata dell'astinenza prima del trapianto non è stata correlata al rischio di recidiva in molti studi; il miglioramento della funzione epatica si è verificato principalmente nei primi tre mesi di astinenza; durante questo periodo alcuni pazienti senza rischio di recidiva muoiono; diversi autori ritengono che il rischio di recidiva sia più legato a fattori psicosociali che alla durata dell'astinenza. (52)

1.9.4 Trapianto di fegato precoce per pazienti con epatite acuta alcol-correlata

L'epatite acuta alcol-correlata è stata considerata una controindicazione assoluta al trapianto, sulla base del fatto che i pazienti con questo disturbo hanno consumato bevande alcoliche di recente e che un periodo di astinenza consentirà a molti di recuperare la funzionalità epatica. Purtroppo, molti pazienti muoiono durante questo intervallo di tempo, inoltre i pazienti che non guariscono entro i primi tre mesi di astinenza è improbabile che sopravvivano. Se l'epatite acuta alcol-correlata è grave, definita da un punteggio di Maddrey superiore a 32, il trattamento con steroidi può migliorare l'esito. Il punteggio di Lille consiste invece in una valutazione del paziente al settimo giorno dall'introduzione della terapia, e, se il punteggio risulta superiore a 0.45, la sopravvivenza attesa è inferiore al 30% a 6 mesi.

Da più di dieci anni, le evidenze scientifiche disponibili dimostrano chiaramente che il trapianto precoce per l'epatite acuta alcol-correlata grave che non risponde alla terapia medica, se eseguita nell'ambito di protocolli rigorosi e ben definiti, è associata a un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza del pazienti e dell'organo e ad un tasso accettabile di ritorno all'uso di alcol dopo il trapianto. Tuttavia, nonostante le società scientifiche di diversi Paesi abbiano riconosciuto questi risultati e li abbiano tradotti in raccomandazioni specifiche, esiste ancora un'elevata variabilità nell'accesso al trapianto per i pazienti con epatite acuta alcol-correlata grave. Le ragioni possono essere molteplici, tra cui: lo stigma che i pazienti con epatite acuta alcol-correlata spesso sperimentano, la persistente eccessiva enfasi sulla durata dell'astinenza nel periodo precedente la diagnosi, la

mancanza di standardizzazione del processo di valutazione pre-trapianto e del follow-up post-trapianto. (37)

1.9.5 Follow up post trapianto

Da una recente analisi, basata sui dati forniti dell'ELTR (*European Liver Transplant Registry*), è emerso che la sopravvivenza a 1, 3, 5 e 10 anni dal trapianto per epatopatia alcol-correlata si aggira rispettivamente intorno all'84%, 78%, 73% e 58%. Questo tasso di sopravvivenza risulta alquanto elevato se rapportato a quello dei trapiantati per epatopatia HCV e HBV correlata (82%, 74%, 70%, 60%; $p=0.04$) e per cirrosi criptogenetica (78%, 73%, 69%, 61%; $p=0.05$). (53)

Le principali cause di morte nei trapiantati per patologia epatica alcol-correlata differiscono significativamente da quelle dei trapiantati per altre eziologie. Nei primi l'incidenza di eventi cardiovascolari (8%) risulta significativamente maggiore rispetto ai trapiantati per epatopatia non alcol-correlata (5.3%). È stato evidenziato che malattie come l'insufficienza renale cronica, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e altre componenti della sindrome metabolica hanno una frequenza maggiore nei trapiantati per epatopatia alcol-correlata. È quindi necessaria una stretta sorveglianza per incrementare la sopravvivenza a lungo termine. Inoltre, l'incidenza di tumore de novo aumenta dal 6% prima del trapianto al 55% quindici anni dopo il trapianto. Il tasso di morte per malattia neoplastica è almeno due volte maggiore nei pazienti sottoposti a trapianto per epatopatia alcol-correlata rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto per altre patologie. Invece, non è stata rilevata alcuna differenza riguardo l'aderenza alla terapia e ai controlli ambulatoriali e l'incidenza di rigetto. (54)

Per quanto riguarda la recidiva al consumo alcolico, nei pazienti sottoposti a trapianto per un'epatopatia alcol-correlata si definisce "recidiva" una qualunque assunzione di alcol dopo il trapianto. Studi che hanno valutato il ritorno al consumo di alcol dopo il trapianto per malattia epatica alcol-correlata hanno riportato un'ampia gamma di frequenze (dal 10% al 50%) fino a cinque anni di follow-up. Questi dati però presentano molti difetti sia per la definizione stessa di "recidiva" sia per la difficoltà di ottenere dati accurati sul comportamento del consumo alcolico. La maggior parte degli studi documentano il consumo di alcol dopo il trapianto attraverso l'analisi retrospettiva di esami ematochimici e visite

ambulatoriali. Esiste il rischio sostanziale che questi metodi possano sottovalutare le reali abitudini di consumo del paziente.

Inoltre, studi a lungo termine hanno dimostrato che il consumo di alcol occasionale o moderato non influisce sulla funzione dell'organo trapiantato o sulla sopravvivenza del paziente. Tuttavia, un'assunzione significativa di alcol è associata a una scarsa sopravvivenza dopo il trapianto. Si stima che il 10%-20% dei pazienti che ritornano a consumare alcol dopo il trapianto lo fanno da “*heavy drinkers*” ed è stato dimostrato che le ricadute alcoliche gravi che si verificano di solito nei primi anni dopo il trapianto sono responsabili di gravi danni all'organo in pochissimi anni, con un rischio cumulativo di cirrosi del 15% a 3 anni, del 32% a 5 anni e del 54% a 10 anni. Inoltre, la recidiva della cirrosi alcol-correlata è associata a un elevato rischio di scompenso epatico e a una prognosi sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza del 37.8% a 5 anni dalla diagnosi di cirrosi. (37)

La valutazione della ripresa di consumo alcolico post-trapianto viene effettuata tramite un regolare follow-up ambulatoriale eseguito in primis dall'epatologo e in caso di sospetto di ritorno al consumo alcolico o di importanti fattori di rischio dal tossicologo. Le metodiche comprendono colloqui informali con il paziente e i familiari, eventuali questionari e dosaggi di EtG urinario e su matrice cheratinica. In caso di recidiva di consumo alcolico, verranno raccolte informazioni circa la quantità, la frequenza e le modalità di assunzione e verrà avviato un percorso di cura e sostegno in collaborazione con le entità territoriali quali il SerD.

Gli studi riportano che la qualità di vita del paziente sottoposto a trapianto di fegato migliora sia per quanto riguarda il recupero delle funzioni cognitive e del miglioramento dell'umore sia per quanto concerne il reinserimento nel contesto lavorativo. Questo si osserva soprattutto nei primi sei mesi dal trapianto. Sembra, inoltre, che non sussistano particolari differenze fra i pazienti sottoposti a trapianto per epatopatia alcol-correlata e quelli trapiantati per altra eziologia; anzi, la qualità di vita dei trapiantati per epatopatia alcol-correlata spesso si avvicina a quella della popolazione generale. (55)

1.9.5 Lo stigma

Lo stigma pubblico nei confronti dei pazienti diagnosticati con malattia epatica alcol-correlata comporta atteggiamenti negativi, complica le conversazioni

sull'alcol in ambito medico ed è stato dimostrato interferire con il riconoscimento e la comprensione della malattia, la ricerca tempestiva di aiuto, l'aderenza al trattamento e la guarigione.

Questo aspetto infatti implica l'auto-stigma del paziente che si esplica con la vergogna interiorizzata e la riluttanza verso il prossimo, che rendono sempre più difficili le interazioni con il personale sanitario.

Lo stigma strutturale, infine, riguarda le politiche di governi o di organizzazioni private che limitano le opportunità per le persone affette da AUD. Quindi, dato che la malattia epatica alcol-correlata colpisce spesso persone giovani nei primi anni di lavoro, è necessaria la prevenzione e l'intervento precoce, entrambi ostacolati dalla stigmatizzazione. (56)

Per queste ragioni, sebbene la malattia epatica alcol-correlata sia classificata tra le prime tre indicazioni per il trapianto in Europa e negli Stati Uniti, continua ad essere la più controversa in termini di reazione della popolazione. La popolazione e i medici professionisti continuano a mettere in discussione il grado di priorità che i programmi dovrebbero dare ai pazienti affetti da malattia epatica alcol-correlata. Il trapianto di pazienti con AUD rimane un raro esempio in cui il giudizio morale personale può influenzare l'esercizio etico della medicina. In effetti, la malattia epatica alcol-correlata è considerata una malattia auto-inflitta con conseguenze negative per la società nel suo complesso. Sondaggi d'opinione condotti con questionari anonimi hanno dimostrato che la popolazione generale e i medici di medicina generale sono più propensi ad assegnare organi a pazienti con malattie ereditarie o acquisite meno correlate direttamente al comportamento. (2)

In parte, questa difficoltà riflette la continua resistenza all'idea che la dipendenza sia una malattia e la convinzione che l'AUD sia autoinflitto. In realtà, è dimostrato che l'uso di sostanze altera i circuiti cerebrali coinvolti nell'autoregolazione e nell'elaborazione della ricompensa, nonché i circuiti cerebrali che elaborano l'umore e lo stress. Per una persona affetta da un grave disturbo da uso di sostanze, l'assunzione di droghe o di alcol non è più piacevole o volontaria, ma è invece un mezzo per diminuire un'angoscia straziante e soddisfare un forte desiderio, nonostante le conseguenze spesso devastanti. Infine, sono emerse forti evidenze che esistano persone più vulnerabili a sviluppare un disturbo da uso di sostanze a causa di una predisposizione genetica, di esposizioni ambientali sociali avverse, di esperienze di vita traumatiche. (57)

2. SCOPI

Gli scopi dello studio sono stati:

- valutare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata presso il Centro Trapianti dell'Azienda Ospedale - Università di Padova da gennaio 2010 a dicembre 2022;
- valutare la sopravvivenza post-trapianto e l'insorgenza di eventuali complicanze mediche e chirurgiche a breve e lungo termine dopo trapianto di fegato;
- determinare la percentuale di pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico post-trapianto, stratificandoli per tipologia di assunzione alcolica e identificando eventuali fattori di rischio.
- valutare l'andamento delle caratteristiche demografiche, cliniche, e dei risultati post-trapianto nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata in due coorti temporali (2010-2016 vs. 2017-2022).

3. MATERIALI E METODI

3.1 Caratteristiche generali della popolazione in studio

Sono stati inclusi nello studio i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata presso il Centro Trapianti dell'Azienda Ospedale – Università di Padova da Gennaio 2010 a Dicembre 2022.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati demografici, clinici, tossicologici e psicologici al momento dell'immissione in lista, del trapianto e durante il follow-up post-trapianto.

La raccolta dei dati è stata effettuata mediante la consultazione del sistema informatico ospedaliero, di cartelle cliniche e, in parte, attraverso colloqui telefonici con i pazienti o i loro familiari.

Le variabili demografiche considerate sono state: il genere (maschio/femmina), l'età al momento del trapianto, il Paese di nascita.

Le variabili considerate al momento del trapianto sono state: l'eziologia della malattia epatica (cirrosi alcol-correlata, cirrosi alcol e virus correlata, cirrosi alcol-correlata e malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), HCC su cirrosi alcol-correlata, epatite acuta alcol-correlata, ACLF su cirrosi alcol-correlata), il MELD, la presenza di trombosi della vena porta, la presenza di comorbidità metaboliche (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, BMI), cardiache (ischemiche, aritmiche, ipertensive, valvolari, ipertensione polmonare), polmonari (broncopneumopatia cronica ostruttiva, asma, versamento pleurico, interstiziopatia), neurologiche (epilessia, episodi ischemici, neuropatia, sclerosi multipla), la presenza di insufficienza renale cronica e di malattia neoplastica extra epatica pregressa.

Le variabili inerenti alla parte tossicologica sono state: la diagnosi di disturbo da uso di alcol (AUD), il numero di unità alcoliche consumate a settimana, gli anni di consumo alcolico, la discrepanza tra la data di astinenza da bevande alcoliche riferita dal paziente e quella rilevata mediante valutazione dell'etil glucuronide (EtG) su matrice cheratinica, l'EtG positivo alla prima valutazione specialistica, la durata di astinenza da bevande alcoliche pre-trapianto, la presenza di più di un tentativo di riabilitazione dall'alcol, l'inizio dell'astinenza da bevande alcoliche al

momento della diagnosi della malattia epatica, il consumo di nicotina e il consumo di sostanze stupefacenti.

Le variabili psicosociali valutate sono state: la consapevolezza del paziente in merito al proprio stato di salute, la motivazione nei confronti dell'iter trapiantologico, l'aderenza alla terapia e alle prescrizioni mediche, la necessità di presa in carico psicologica, la presenza di patologia psichiatrica, lo stato lavorativo, lo stato civile, la presenza di un adeguato supporto familiare e sociale.

Le variabili considerate al momento del trapianto sono state: il gruppo sanguigno e il tipo di trapianto effettuato (intero, split) e il tipo di donatore: vivente, da donatore cadavere (DBD: *donor after brain death* o DCD: *donor after cardiac death*).

Tra le complicanze post-operatorie sono state valutate: PNF (Primary non function), il rigetto acuto, la necessità di reintervento e le cause dello stesso.

Tra le complicanze intraospedaliere non epatiche insorte dopo il trapianto sono state valutate: le complicanze neurologiche (epilessia, eventi ischemici, encefalopatia, neuropatia periferica), cardiologiche (ischemiche, aritmiche, cardiopatia ipertensiva, cardiopatia valvolare, scompenso cronico, stenosi vascolare) respiratorie (BPCO, asma, versamento pleurico, interstiziopatia), la comparsa di insufficienza renale acuta e lo sviluppo di infezioni.

Le complicanze epatiche considerate durante il follow-up post-trapianto sono state: l'insorgenza di rigetto (acuto o cronico), la recidiva di malattia epatica (alcol-correlata o virale), la recidiva di HCC, l'insorgenza di stenosi anastomotica della via biliare principale e la necessità di re-trapianto.

Le complicanze non epatiche analizzate durante il follow-up post-trapianto sono state: la comparsa di infezioni (batteriche, virali o fungine), di neoplasie *de novo*, di diabete, di ipertensione arteriosa, di eventi cardiovascolari e di insufficienza renale cronica.

Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva è stata valutata sia al momento della dimissione, sia in occasione dell'ultima visita.

3.2 Risultati post-trapianto

3.2.1 Ritorno al consumo alcolico post-trapianto

Il ritorno al consumo alcolico post-trapianto è stato valutato mediante esami ematochimici e mediante un colloquio col paziente e coi suoi familiari. Nel caso di sospetto di ritorno al consumo alcolico, i pazienti venivano sottoposti a dosaggio dell'EtG urinario e su matrice cheratinica ed eseguivano valutazioni tossicologiche e psicologiche di approfondimento.

I pazienti con ritorno al consumo alcolico post-trapianto sono stati quindi stratificati in base alla modalità dello stesso. È stato definito “occasionale” un consumo alcolico riferito inferiore a 1 UA settimanale, “moderato” un consumo compreso tra 2 e 14 UA settimanali e “severo” un consumo alcolico superiore alle 14 UA settimanali (58).

Successivamente, le caratteristiche pre- e post-trapianto dei pazienti che hanno presentato un ritorno al consumo alcolico sono state confrontate con quelle dei pazienti che non hanno presentato ritorno al consumo alcolico. Potenziali fattori di rischio di ritorno al consumo alcolico sono stati identificati mediante analisi univariata e multivariata.

3.2.2 Sopravvivenza post-trapianto

La sopravvivenza di organo e paziente è stata valutata a 1, 3, 5 anni post-trapianto, globalmente e dopo stratificazione dei pazienti per singola indicazione al trapianto, per ritorno al consumo alcolico post-trapianto e per modalità di ritorno al consumo alcolico post-trapianto.

Sono state analizzate le cause di decesso (infezione, neoplasia, insufficienza epatica, recidiva di malattia epatica, evento cardiovascolare, pancreatite, rigetto, complicanze intraoperatorie) e, successivamente, sono state confrontate le caratteristiche pre e post-trapianto dei pazienti deceduti con quelle dei pazienti vivi. Per quanto riguarda il decesso, potenziali fattori di rischio sono stati identificati mediante analisi univariata e multivariata.

3.3 Evoluzione delle caratteristiche nel tempo

La popolazione in studio è stata suddivisa in due gruppi temporali (2010-2016 e 2017-2022) poiché nel 2017 è stato introdotto l'utilizzo dell'EtG su matrice cheratinica per la determinazione del consumo di alcol di tutti i pazienti in attesa di inserimento in lista per trapianto per malattia epatica alcol-correlata. Le variabili demografiche, cliniche, tossicologiche, psicologiche e i risultati post-trapianto sono state confrontate tra le due popolazioni per determinare eventuali modifiche temporali delle stesse statisticamente significative.

3.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SPSS versione 29.0.2.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (DS) e come mediana (range) in base alla normalità di distribuzione delle variabili, mentre le variabili categoriche come frequenza e percentuale. I gruppi di variabili continue parametriche sono stati confrontati mediante il t test di Student, mentre le variabili continue non parametriche sono state confrontate con il test di Mann-Whitney. Il χ^2 test e il test di Fisher, quando applicabile, sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche. L'analisi di sopravvivenza è stata eseguita con il metodo Kaplan-Mayer. Le analisi univariate sono state effettuate mediante analisi di Cox. Le variabili risultate statisticamente significative all'univariata sono state utilizzate per la successiva analisi multivariata. Valori di p inferiori a 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

4. RISULTATI

4.1. Caratteristiche generali della popolazione in studio

Sono stati inclusi nello studio 307 pazienti adulti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica alcol-correlata da Gennaio 2010 a Dicembre 2022 presso le seguenti Unità dell'Azienda Ospedale – Università di Padova: UOC Gastroenterologia, UOSD Trapianto Multiviscerale, UOC Clinica Medica 5 e UOC Chirurgia Generale 2.

Di questi, 243 (79.2%) pazienti erano di genere maschile, con età mediana al momento del trapianto di 58 anni (IQR: 52-64 anni) (**Tabella III**).

Tabella III. Caratteristiche demografiche dei pazienti.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Genere		
Maschio	243	79.2%
Femmina	64	20.8%
Età al trapianto, anni mediana (IQR)		58 (52-64)
Paese di nascita		
Italia	288	93.8%
Paese estero	19	6.2%

Per quanto riguarda l'indicazione a trapianto di fegato, 100 (32.6%) pazienti sono stati sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata, 22 (7.2%) per cirrosi alcol-correlata associata a malattia epatica associata a disfunzione metabolica (MASLD), 67 (21.8%) per cirrosi alcol-correlata associata a infezione virale (da HCV (67.2%), HBV (18.4%) o entrambi (4.5%)), 6 (2.0%) per epatite acuta alcol-correlata e 6 (2.0%) per ACLF insorta su cirrosi alcol-correlata. Inoltre, 133 (43.6%) pazienti presentavano diagnosi di HCC al momento del trapianto.

Il MELD mediano al momento del trapianto è risultato di 18 (IQR 12-24). Quando i pazienti sono stati suddivisi in base alla presenza o meno di HCC, il MELD mediano al momento del trapianto è risultato di 21 (IQR 17-28) per i pazienti senza HCC, mentre era di 13 (IQR 9-18) nei pazienti con diagnosi di HCC (**Tabella IV**).

Tabella IV. Caratteristiche epatologiche pre-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Eziologia		
Cirrosi alcol-correlata	100	32.6%
Cirrosi alcol + MASLD correlata	22	7.2%
Cirrosi alcol + virus-correlata	67	21.8%
<i>HBV</i>	19	18.4%
<i>HCV</i>	45	67.2%
<i>HBV/HCV</i>	3	4.5%
Epatite acuta alcol-correlata su cirrosi	6	2.0%
ACLF su cirrosi alcol-correlata	8	2.6%
HCC		
Sì	133	43.6%
No	174	56.4%
Trombosi vena porta		
Sì	28	9.1%
No	279	90.9%
MELD al trapianto, mediana (IQR)		
Complessivo		18 (12-24)
Pazienti con HCC		13 (9-18)
Pazienti senza HCC		21 (17-28)

Abbreviazioni: MASLD, malattia epatica associata a disfunzione metabolica. ACLF, acute on chronic liver failure; HCC, epatocarcinoma

Tra i pazienti sottoposti a trapianto, 172 (56%) presentavano comorbidità metaboliche pre-trapianto, in particolare 98 (32%) diabete mellito, 104 (33.8%) ipertensione arteriosa e 120 (39%) dislipidemia. Inoltre, 90 pazienti (29.3%) avevano un BMI tra 24 e 30 kg/m² e 86 (28.1%) un BMI >30 kg/m² (Tabella V).

Tabella V. Caratteristiche metaboliche pre-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Comorbidità metaboliche		
Sì	172	56%
No	125	44%
Dislipidemia		
Sì	120	39%
No	168	61%
Diabete mellito		
Sì	98	32%
No	199	68%
Ipertensione arteriosa		
Sì	104	33.8%
No	193	65.6%
BMI		
18-24 kg/m ²	131	42.6%
>24 kg/m ²	90	29.3%
>30 kg/m ²	86	28.1%

Abbreviazioni: BMI, body mass index

Cinquanta pazienti (16.2%) presentavano comorbidità cardiache pre-trapianto, 23 (7.5%) comorbidità respiratorie, 17 (5.5%) comorbidità neurologiche, 38 (12.4%) presentavano insufficienza renale cronica, mentre 15 (4.9%) avevano in anamnesi una pregressa diagnosi di neoplasia extra epatica (**Figura 1**).

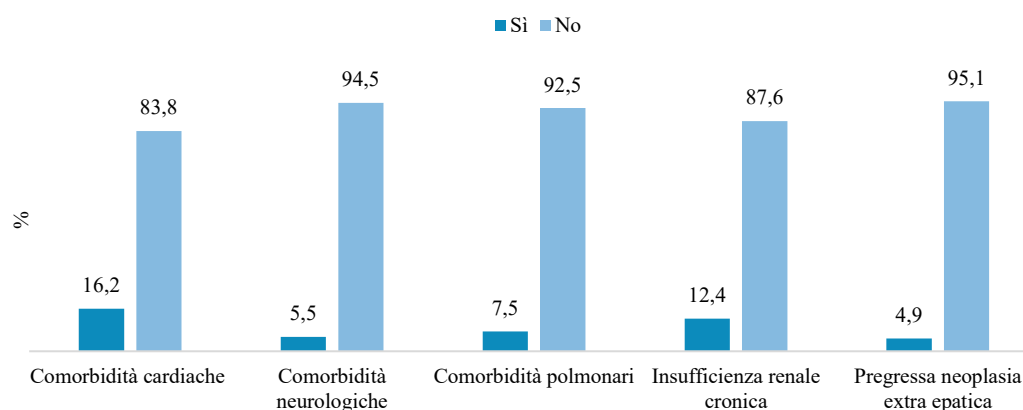


Figura 1. Comorbidità riceventi pre-trapianto.

Tra i pazienti con comorbidità cardiologiche pre-trapianto, 15 (30%) pazienti avevano presentato almeno un episodio di ischemia, 19 (38%) soffrivano di una patologia aritmica, 10 (20%) di cardiopatia ipertensiva, 5 (10%) di cardiopatia valvolare e 1 (2%) di ipertensione polmonare.

Per quanto riguarda le comorbidità neurologiche, 6 (35.3%) pazienti avevano un'anamnesi positiva per episodi di epilessia, 6 (35.3%) per episodi ischemici, 4 (23.5%) per neuropatia periferica e 1 (5.9%) paziente era affetto da sclerosi multipla.

Undici pazienti (47.8%) soffrivano di broncopneumopatia cronica ostruttiva, 5 pazienti (21.7%) di asma, 4 (17.5%) avevano versamento pleurico e 3 pazienti (13%) presentavano un quadro di interstiziopatia polmonare.

Tra i pazienti con storia di neoplasia extra-epatica pre-trapianto, 3 (20%) pazienti avevano avuto un tumore prostatico, 3 (20%) cutaneo, 2 (13.3%) all'ovaio, 2 (13.3%) del colon, 2 (13.3%) del rene, 1 (6.7%) del polmone, 1 (6.7%) della mammella e 1 (6.7%) della tiroide con un intervallo mediano libero da malattia pre-trapianto di 4 anni (IQR 2.5-9.5) (**Tabella VI**).

Tabella VI. Comorbidità riceventi pre-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Tipo di comorbidità cardiache		
Ischemica	15	30.0%
Aritmica	19	38.0%
Ipertensiva	10	20.0%
Valvolare	5	10.0%
Ipertensione polmonare	1	2.0%
Tipo di comorbidità neurologiche		
Epilessia	6	35.3%
Episodi ischemici	6	35.3%
Neuropatia	4	23.5%
Sclerosi multipla	1	5.9%
Tipo di comorbidità polmonari		
Broncopneumopatia cronica ostruttiva	11	47.8%
Asma	5	21.7%
Versamento pleurico	4	17.5%
Interstiziopatia	3	13.0%
Tipo di pregressa neoplasia extra epatica		
Prostata	3	20%
Cutaneo	3	20%
Ovaio	2	13.3%
Colon	2	13.3%
Rene	2	13.3%
Polmone	1	6.7%
Mammella	1	6.7%
Tiroide	1	6.7%

La diagnosi di AUD pre-trapianto era presente in 129 pazienti (42%). Il consumo mediano di alcol/settimana è risultato di 50 unità (IQR 30-80), con una durata mediana di consumo di 30 anni (IQR 15-40). L'intervallo mediano di astinenza da bevande alcoliche pre-trapianto è risultato di 21 mesi (IQR 5-46).

I pazienti sottoposti a trapianto che avevano una storia di molteplici tentativi di riabilitazione alcologica erano 144 (47%). Centoquattro pazienti (33.9%) si sono dichiarati astinenti da bevande alcoliche dal momento della diagnosi di malattia epatica, tuttavia, 123 pazienti (40%) hanno riferito una data di inizio astinenza discrepante rispetto a quanto verificato con le analisi biochimiche e con il colloquio coi familiari. Ottantasei pazienti (28%) fumavano attivamente e 31 pazienti (10.4%) avevano fatto uso di altre sostanze stupefacenti negli anni precedenti al trapianto. In particolare, 14 pazienti (45.3%) avevano fatto uso di eroina, 10 (32%) di cocaina e 7 (22.7%) di entrambe. Tra i pazienti inclusi nello studio, 105 (34.2%) sono stati sottoposti alla valutazione EtG su matrice cheratinica e, tra questi, 54 (51.4%) sono risultati positivi alla prima analisi effettuata (**Figura 2, Tabella VII**).

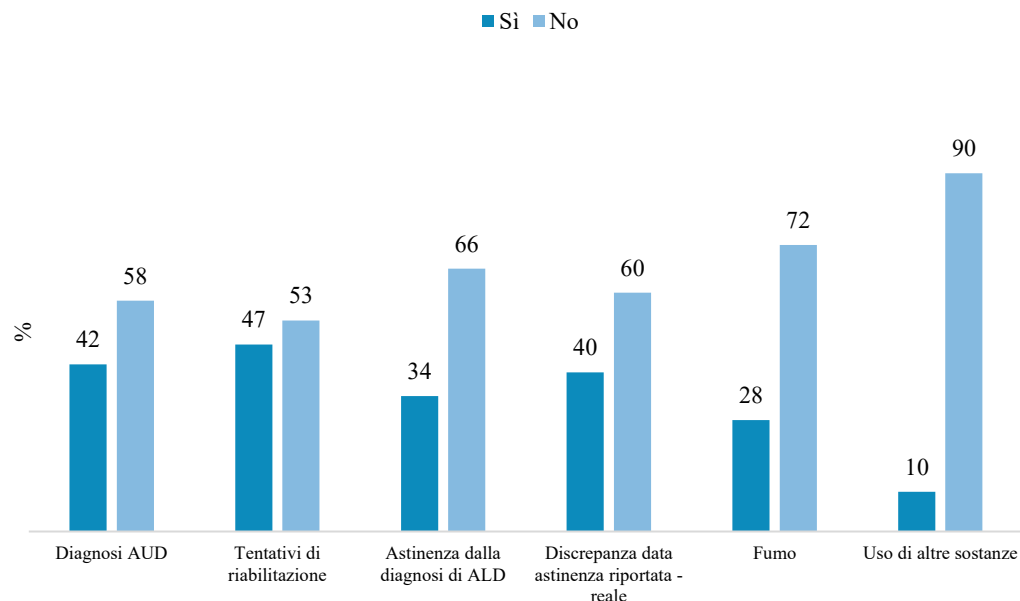


Figura 2. Profilo tossicologico riceventi.

Tabella VII. Caratteristiche tossicologiche riceventi.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Unità alcoliche/settimana, mediana (IQR)		50 (30-80)
Anni di consumo alcolico, mediana (IQR)		30 (15-40)
Mesi di astinenza pre-trapianto, mediana (IQR)		21 (5-46)
EtG su matrice cheratinica		
Sì	105	34.2%
No	202	65.8%
EtG positivo alla prima valutazione specialistica		
Sì	54	51.4%
No	51	48.6%
Tipo di altre sostanze		
Eroina	14	45.3%
Cocaina	10	32.0%
Eroina e cocaina	7	22.7%

Abbreviazioni: EtG, etil-glucuronide

Per quanto riguarda la valutazione psicologica, 45 pazienti (14.7%) avevano una diagnosi di malattia psichiatrica e per 169 pazienti (55.2%) è stato necessario un percorso psicologico e di supporto pre-trapianto. Più della metà dei pazienti (56.6%) è risultata consapevole dello stato di malattia e motivata al percorso trapiantologico; tuttavia, il 44.1% dei pazienti è risultato non aderente alle prescrizioni mediche. Per quanto concerne l'aspetto socio-familiare, 74 pazienti (24.1%) erano disoccupati al momento della valutazione pre-trapianto, 251 pazienti

(81.7%) erano sposati e 279 pazienti (90.8%) avevano un supporto familiare valido (Tabella VIII).

Tabella VIII. Caratteristiche psico-sociali pre-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Consapevolezza		
Sì	174	56.6%
No	133	43.4%
Aderenza		
Sì	172	55.9%
No	135	44.1%
Motivazione		
Sì	174	56.6%
No	133	43.4%
Presa in carico psicologica		
Sì	169	55.2%
No	138	44.8%
Patologia psichiatrica		
Sì	45	14.7%
No	262	85.3%
Stato lavorativo		
Disoccupato	74	24.1%
Lavoratore	233	75.9%
Stato civile		
Sposato	251	81.7%
Non sposato	56	18.3%
Supporto familiare		
Valido	279	90.8%
Scarso	28	9.2%

La quasi totalità dei pazienti (97.7%) è stata sottoposta a trapianto di fegato intero, 7 (2.3%) con tecnica split. Trecentosei pazienti sono stati sottoposti a trapianto di fegato da donatore cadavere (301 da DBD, 5 da DCD) e 1 paziente da donatore vivente.

Infine, 4 pazienti (1.3%) sono stati sottoposti a trapianto combinato fegato-rene.

I gruppi sanguigni maggiormente rappresentati sono risultati il gruppo 0 (41.4%) e A (41.4%) (Tabella IX).

Tabella IX. Caratteristiche intervento.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Gruppo sanguigno		
0	127	41.4%
A	127	41.4%
B	37	12.1%
AB	16	5.2%
Trapianto di fegato		
Intero	300	97.7%
Split	7	2.3%
Donatore		
Vivente	1	0.3%
DBD	301	1.7%
DCD	5	98%
Trapianto combinato fegato-rene		
Sì	4	1.3%
No	303	98.7%

Abbreviazioni: DBD, donor after brain death; DCD, donor after cardiac death

Tra le complicanze epatiche insorte nel corso del ricovero post-trapianto, 11 pazienti (3.6%) hanno presentato un quadro di Primary-Non-Function (PNF), 25 pazienti (8.2%) hanno sviluppato rigetto acuto e 56 pazienti (18.4%) sono stati sottoposti a reintervento chirurgico nell'immediato post-operatorio. Le cause di reintervento sono state: emoperitoneo (35.7%), trombosi della vena porta (5.4%), necessità di riconfezionamento dell'anastomosi arteriosa (23.2%), necessità di riconfezionamento della via biliare (32.1%) ed infine deiscenza della ferita chirurgica (3.6%). Tra i pazienti con PNF, 10 sono stati ritrapiantati mentre 1 paziente è deceduto in attesa di re-trapianto (**Tabella X**).

Tabella X. Complicanze epatologiche post-operatorie intraospedaliere.

Variabile	Frequenza	Percentuale
PNF*		
Sì	11	3.6%
No	283	96.4%
Rigetto acuto*		
Sì	25	8.2%
No	279	91.8%
Reintervento*		
Sì	56	18.4%
No	248	81.6%
Cause di reintervento*		
Emoperitoneo	20	35.7%
Trombosi vena porta	3	5.4%
Riconfezionamento anastomosi arteriosa	13	23.2%
Riconfezionamento via biliare	18	32.1%
Deiscenza di ferita	2	3.6%

*Campione disponibile in 304 pazienti. Abbreviazioni: PNF, primary non function

Tra i pazienti che hanno sviluppato complicanze post-operatorie intraospedaliere di tipo non epatico, 26 (8.6%) presentavano complicanze cardiologiche, 25 (8.2%) respiratorie e 45 (14.8%) neurologiche. Inoltre, 36 pazienti (11.8%) hanno sviluppato insufficienza renale acuta post-trapianto e 28 pazienti (9.2%) infezioni. (Figura 3).

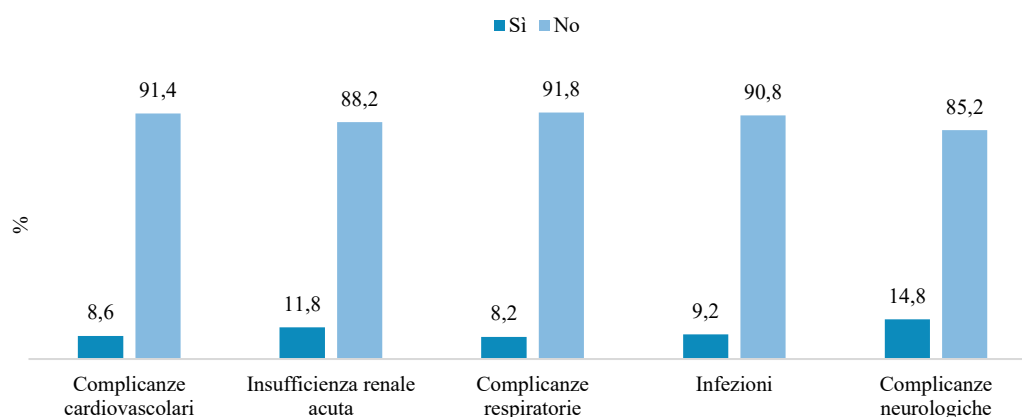


Figura 3. Complicanze non epatologiche post-operatorie intraospedaliere.

Tra i pazienti con complicanze cardiologiche, 4 pazienti (15.4%) avevano presentato un episodio di ischemia, 11 (42.3%) un episodio aritmico, 3 (11.5%) ipertensivo, 7 (26.9%) di scompenso acuto e 1 (3.8%) di ipertensione polmonare. Dodici pazienti (52.2%) hanno sperimentato un difficile svezzamento da intubazione, 8 pazienti (30.4%) hanno presentato versamento pleurico, 5 pazienti (17.4%) un episodio di insufficienza respiratoria.

Per quanto riguarda le infezioni, l'84.6% era di origine batterica, il 7.7% virale e il 7.7% fungina.

Per quanto concerne le comorbidity neurologiche, 11 pazienti (23.8%) hanno sofferto di crisi tonico-cloniche, 24 (52.4%) di delirium, 4 (9.6%) di ictus, 3 (7.1%) di encefalopatia e 3 (7.1%) di neuropatia (**Tabella XI**).

Tabella XI. Complicanze non epatologiche post-operatorie intraospedaliere.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Tipo di complicanza cardiologica		
Ischemica	4	15.4%
Aritmica	11	42.3%
Ipertensiva	3	11.5%
Scompenso	7	26.9%
Ipertensione polmonare	1	3.8%
Tipo di complicanze respiratorie		
Difficile svezzamento da intubazione	12	52.2%
Versamento pleurico	8	30.4%
Episodio di insufficienza respiratoria	5	17.4%
Tipo di infezioni		
Batterica	24	84.6%
Virale	2	7.7%
Micotica	2	7.7%
Tipo di complicanze neurologiche		
Crisi tonico-clonica	11	23.8%
Delirium	24	52.4%
Ictus	4	9.6%
Encefalopatia	3	7.1%
Neuropatia	3	7.1%

Diciannove pazienti sono deceduti entro 6 mesi dal trapianto, pertanto, il follow up a lungo termine è stato valutato in 288 pazienti.

Durante il follow-up, 38 pazienti (13.2%) hanno sviluppato rigetto, di cui 31 (81.2%) acuto e 7 (18.2%) cronico, 23 pazienti (8%) hanno presentato recidiva di malattia epatica virus-correlata (21 HCV e 2 HBV) e 22 (7.6%) pazienti hanno presentato recidiva di HCC. Ottantotto (30.4%) pazienti hanno presentato stenosi anastomotica della via biliare principale. 13 pazienti (4.5%) sono stati sottoposti a re-trapianto: di questi, il 76.9% per PNF (76.9%), il 15.4% per trombosi dell'arteria epatica e il 7.7% per recidiva di virus HCV. (**Tabella XII**).

Tabella XII. Complicanze epatologiche a lungo termine dopo trapianto di fegato.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Rigetto istologico		
Sì	38	13.2%
No	250	86.8%
Tipo di rigetto		
Acuto	31	81.2%
Cronico	7	18.2%

Recidiva virus			
Si	23		8%
<i>HCV</i>	21		9.1%
<i>HBV</i>	2		90.9%
No	265		92%
Recidiva HCC			
Si	22		7.6%
No	266		92.1%
Stenosi anastomotica della via biliare			
Si	88		30.4%
No	200		69.6%
Re-trapianto			
Si	13		4.5%
No	275		95.5%
Causa Re-trapianto			
PNF	10		76.9%
Trombosi arteria epatica	2		15.4%
Recidiva virus epatico	1		7.7%

Abbreviazioni: *HCC*, epatocarcinoma; *PNF*, primary non function

Tra le complicanze non epatiche insorte nel corso del follow-up, 74 pazienti (26%) hanno presentato infezioni, 29 pazienti (10%) hanno sviluppato neoplasia *de novo*, 42 pazienti (14.5%) hanno avuto una nuova diagnosi di diabete mellito e 32 (11.1%) di ipertensione arteriosa. Infine, 40 pazienti (13.9%) hanno presentato almeno un evento cardiovascolare e 40 (13.9%) hanno sviluppato insufficienza renale cronica (Figura 4).

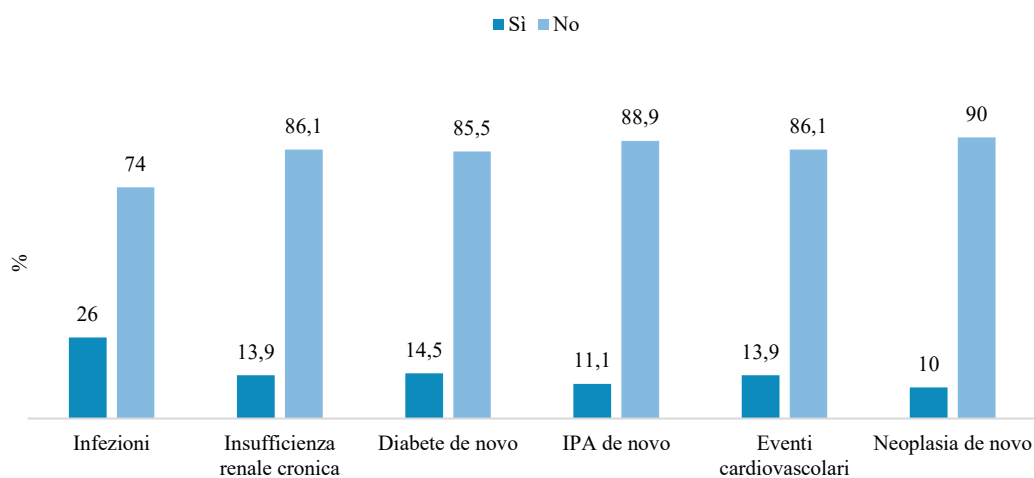


Figura 4. Complicanze non epatologiche a lungo termine dopo trapianto di fegato.

Per quanto riguarda le infezioni, 56 (79.9%) sono state batteriche, 11 (16.2%) virali e 3 (4.1%) micotiche. Tra gli eventi cardiovascolari, 9 pazienti (20%) hanno subito un episodio ischemico, 16 (40%) aritmico, 6 (15%) ipertensivo, 2 (5%) sono andati incontro a patologia valvolare, 6 (15%) a scompenso e 2 (5%) a ipertensione polmonare. Per quanto concerne le neoplasie, il 4.5% era di origine cutanea, 17.2% gastrointestinale, 6.9% della mammella, 6.9% della prostata, 6.9% renale, 6.9% del pancreas, 6.9% del polmone, 3.4% vescicale, 3.4% della laringe e il 3.4% era PTLD (**Tabella XIII**).

Tabella XIII. Complicanze non epatologiche a lungo termine dopo trapianto di fegato.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Tipo di infezione		
Batterica	56	79.7%
Virale	11	16.2%
Micotica	3	4.1%
Tipo di evento cardiovascolare		
Ischemico	9	20%
Aritmico	16	40%
Ipertensivo	6	15%
Valvolare	2	5%
Scompenso	6	15%
Ipertensione polmonare	2	5%
Tipo di neoplasia de novo		
Cutanea	10	34.5%
Gastrointestinale	5	17.2%
Mammella	3	6.9%
Prostata	2	6.9%
Rene	2	6.9%
Pancreas	2	6.9%
Polmone	2	6.9%
Vescica	1	3.4%
Laringe	1	3.4%
PTLD	1	3.4%

Abbreviazioni: PTLD, *post-transplant lymphoproliferative disorder*

La terapia immunosoppressiva più utilizzata al momento della dimissione è risultata la combinazione con Tacrolimus, Everolimus e Steroide (45.4%), seguita dalla combinazione con Tacrolimus, Micofenolato mofetile e Steroide (30.9%) e dalla duplice terapia con Tacrolimus e Steroide (17.1%) (**Tabella XIV**).

Tabella XIV. Terapia immunosoppressiva *de novo* post-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Terapia immunosoppressiva *		
Tacrolimus + MMF + Steroide	94	30.9%
Tacrolimus + Everolimus + Steroide	138	45.4%
Tacrolimus + Steroide	52	17.1%
Altro	20	6.6%

*Campione disponibile in 304 pazienti. Abbreviazioni: MMF, micofenolato mofetile

La terapia immunosoppressiva all'ultima valutazione ambulatoriale è risultata Tacrolimus in monoterapia in 41 pazienti (14.2%), Tacrolimus + Everolimus in 83 pazienti (28.9%), Tacrolimus + Micofenolato Mofetile in 105 pazienti (36.5%) ed Everolimus in monoterapia in 22 pazienti (7.6%) (**Tabella XV**).

Tabella XV. Terapia immunosoppressiva all'ultima valutazione post-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Terapia immunosoppressiva ultima visita		
Tacrolimus	41	14.2%
Tacrolimus + Everolimus	83	28.9%
Tacrolimus + MMF	105	36.5%
Everolimus	22	7.6%
Altro	37	12.8%

Abbreviazioni: MMF, micofenolato mofetile

4.2. Risultati post-trapianto

4.2.1 Ritorno al consumo alcolico post-trapianto

Dopo un follow-up mediano di 42 mesi (IQR: 16.75-78 mesi), 39 pazienti (13.5%) hanno presentato ritorno al consumo alcolico. Di questi, 10 pazienti (25.6%) hanno presentato un ritorno al consumo alcolico di tipo occasionale, 19 (48.7%) di tipo moderato e 10 (25.6%) di tipo severo (**Tabella XVI**).

Tabella XVI. Ritorno al consumo alcolico post-trapianto.

Variabile	Frequenza	Percentuale
Ritorno al consumo alcolico		
Sì	39	13.5%
No	249	86.5%
Tipo di ritorno al consumo alcolico		
Occasionale	10	25.6%
Moderato	19	48.7%
Severo	10	25.6%

Confrontando le variabili demografiche, cliniche, tossicologiche e psicosociali tra i pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico e i pazienti che hanno mantenuto astinenza post-trapianto, è emerso che i pazienti con ritorno al consumo alcolico presentavano età mediana al trapianto significativamente inferiore (mediana: 52 vs. 61 anni; $p < 0.001$), più frequentemente diagnosi di AUD pre-trapianto (87.1% vs 37.8%; $p < 0.001$), una percentuale maggiore di EtG positivo alla prima valutazione specialistica (53.8% vs. 13.3%; $p = 0.048$), presentavano più frequentemente discordanza tra la data di astinenza riportata e quella reale (48.7% vs. 17.3%; $p < 0.001$), un periodo di astinenza pre-trapianto inferiore (mediana: 12 vs. 27 mesi; $p < 0.001$) ed erano più frequentemente disoccupati (61.5% vs. 20%; $p < 0.001$) (**Tabella XVII, XVIII, XIX**).

Tabella XVII. Caratteristiche demografiche in base al ritorno al consumo alcolico.

	Ritorno al consumo alcolico		p-value
	No n=249 (%)	Sì n=39 (%)	
Genere			
Maschio	200 (80.3)	33 (84.6)	0.50
Femmina	49 (19.7)	6 (15.4)	
Età, anni, mediana	61	52	<0.001
Eziologia			
Cirrosi alcol-correlata	79 (31.7)	17 (43.6)	0.35
HCC su cirrosi alcol-correlata	110 (44.2)	13 (33.3)	
Cirrosi alcol e virus-correlata	33 (13.3)	4 (10.3)	
Cirrosi alcol e MASLD-correlata	18 (7.2)	2 (5.1)	
Epatite acuta alcolica	5 (2)	1 (2.6)	
ACLF su cirrosi alcol-correlata	4 (1.6)	2 (5.1)	

Abbreviazioni: MASLD, malattia epatica associata a disfunzione metabolica; ACLF, acute on chronic liver failure, AUD alcohol use disorder; EtG, etil-glucuronide

Tabella XVIII. Comorbidità pre-trapianto in base al ritorno al consumo alcolico.

	Ritorno al consumo alcolico		p-value
	No n=249 (%)	Sì n=39 (%)	
Diabete mellito pre-trapianto, Sì	68 (27.3)	30 (76.9)	0.13
Ipertensione pre-trapianto, Sì	163 (66.3)	27 (61.5)	0.34
Comorbidità metaboliche, Sì	147 (59)	25 (64.1)	0.47
Comorbidità cardiache, Sì	46 (17.5)	7 (17.9)	0.55
Comorbidità neurologiche, Sì	16 (6.1)	2 (5.1)	0.58
Comorbidità respiratorie, Sì	22 (8.5)	2 (5.1)	0.36
Insufficienza renale cronica, Sì	35 (14.1)	6 (15.4)	0.42
Neoplasie pregresse extraepatiche, Sì	12 (4.9)	3 (7.7)	0.34

Tabella XIX. Caratteristiche tossicologiche e psicologiche in base al ritorno al consumo alcolico.

	Ritorno al consumo alcolico		p-value
	No n=249 (%)	Sì n=39 (%)	
Diagnosi AUD pre-trapianto, Sì	94 (37.8)	34 (87.1)	<0.001
Consapevolezza, No	96 (38.6)	18 (46.2)	0.53
Aderenza, No	96 (38.9)	18 (46.2)	0.44
Motivazione, No	96 (38.6)	18 (46.2)	0.47
Patologia psichiatrica, Sì	36 (14.5)	9 (23.1)	0.10
Stato lavorativo, Disoccupato	50 (20.1)	24 (61.5)	<0.001
Supporto familiare, Scarso	23 (9.2)	5 (12.5)	0.45
Storia di multipli tentativi di riabilitazione, Sì	119 (47.8)	25 (64)	0.15
Astinenza pre-trapianto <6 mesi, mediana	27	12	0.007
EtG positivo alla prima valutazione, Sì	33 (13.3)	21 (53.8)	0.048
Discrepanza data astensione riportata e reale, Sì	43 (17.3)	19 (48.7)	<0.001
Utilizzo di tabacco, Sì	109 (43.8)	8 (20.5)	0.044
Utilizzo sostanze stupefacenti, Sì	19 (7.2)	5 (12.8)	0.48

Abbreviazioni: AUD alcohol use disorder; EtG, etil-glucuronide

Confrontando le complicanze a lungo termine tra i pazienti che hanno fatto ritorno al consumo alcolico e quelli che sono rimasti astinenti, l'unica differenza statisticamente significativa che è emersa è la comparsa di infezioni (23.3% vs. 41%; p=0.02) (Tabella XX).

Tabella XX. Complicanze a lungo termine in base al ritorno al consumo alcolico.

	Ritorno al consumo alcolico		p-value
	No n=249 (%)	Sì n=39 (%)	
Rigetto a lungo termine	29 (11.6)	9 (23.1)	0.48
Infezioni a lungo termine	58 (23.3)	16 (41)	0.02
Recidiva di epatopatia virus-correlata	19 (7.6)	4 (10.3)	0.62
Recidiva HCC	19 (7.6)	3 (7.7)	0.63
Neoplasia de novo	27 (10.8)	2 (5.1)	0.19
Diabete de novo	32 (12.8)	10 (25.6)	0.094
Ipertensione de novo	24 (9.6)	6 (15.4)	0.13
Eventi cardiovascolari a lungo termine	31 (12.4)	9 (23.1)	0.082
Stenosi via biliare principale	75 (30.1)	9 (23.1)	0.19
Insufficienza renale cronica	34 (13.7)	6 (15.4)	0.54

Abbreviazioni: HCC, epatocarcinoma

All'analisi univariata, le variabili correlate al ritorno al consumo alcolico sono risultate: la diagnosi di AUD pre-trapianto (HR 5.91 95%CI 2.21-16.10; $p<0.001$), un periodo di astinenza pre-trapianto <6 mesi (HR 1.92, 95%CI 1.89-4.50; $p=0.050$), la discrepanza tra il periodo di astensione da bevande alcoliche dichiarato e quello reale (HR 4.33, 95%CI 1.75-10.70; $p<0.001$), essere disoccupato al momento del trapianto (HR 7.54, 95%CI 2-64-21.29; $p<0.001$) e avere un'età al trapianto <45 anni (HR 3.03; 95%CI 1.24-7,43; $p=0.015$).

All'analisi multivariata, le variabili correlate al ritorno al consumo alcolico sono risultate essere la giovane età al trapianto (HR 4.07, 95% CI 1.02-17.96; $p=0.05$) e la discrepanza tra data riportata e data reale (HR 7.27, 95% CI 1,28-41.37; $p=0.025$) (**Tabella XXI**).

Tabella XXI. Analisi univariata e multivariata per l'identificazione di fattori di rischio di ritorno al consumo alcolico post-trapianto.

	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Genere	1.2	0.5-2.9	0.63			
Età <50 anni	3.5	1.7-7.2	<0.001	4.1	1-17.9	0.05
Eziologia	0.8	0.7-1.1	0.18			
Diabete mellito	0.5	0.3-1.3	0.19			
Iperensione	1.2	0.6-2.5	0.56			
Comorbidità metaboliche	0.9	0.5-1.8	0.8			
Comorbidità cardiache	1	0.4-2.5	0.94			
Comorbidità neurologiche	0.8	0.2-3.8	0.81			
Comorbidità respiratorie	0.5	0.1-2.6	0.47			
Insufficienza renale cronica	1.2	0.5-3.1	0.68			
Neoplasie pregresse extraepatiche	1.6	0.4-6	0.46			
Diagnosi AUD pre-trapianto	5.9	2.2-16.1	<0.001	3.6	0.4-32.2	0.25
Consapevolezza	0.9	0.4-2.4	0.88			
Aderenza	1.2	0.5-3.2	0.68			
Motivazione	1.1	0.5-3.1	0.73			
Patologia psichiatrica	0.5	0.1-1.7	0.27			
Disoccupazione	7.5	2.6-21.3	<0.001	3.8	0.9-14.6	0.05
Supporto familiare	0.7	0.1-3.3	0.62			
Storia di multipli tentativi di riabilitazione dall'alcol	0.6	0.2-1.4	0.21			
Astinenza <6 mesi pre-trapianto	1.9	1.9-4.5	0.05	0.4	0.1-2.1	0.26
EtG positivo alla prima valutazione specialistica	3.2	0.8-12.6	0.09			
Discrepanza data astensione riportata e reale	4.3	1.8-10.7	<0.001	7.3	1.3-41.4	0.02
Fumo	1.1	0.4-2.7	0.83			
Utilizzo altre sostanze	1.31	0.5-3.6	0.6			

Abbreviazioni: AUD alcohol use disorder; EtG, etil-glucuronide

4.2.2 Sopravvivenza post-trapianto

Ad un follow-up mediano di 42 mesi (IQR: 16.75-78), si sono verificati 66 decessi (21.5%), con un'età mediana al momento del decesso di 61 anni (IQR 52-67).

Complessivamente, la sopravvivenza del paziente e dell'organo a 1, 3, e 5 anni dal trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata è stata del 94%, 82%, 76% e del 90%, 80% e 76% rispettivamente (**Figura 5A, 5B**).

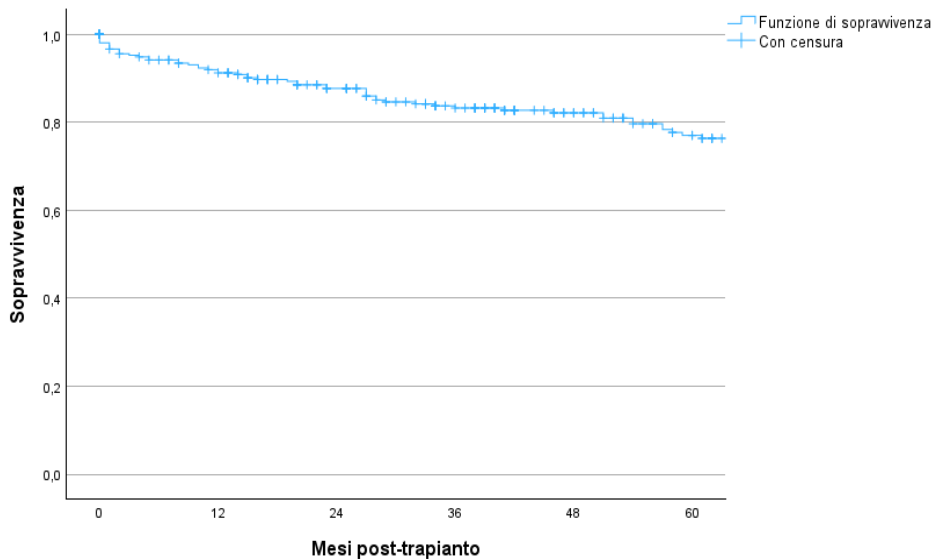


Figura 5A. Sopravvivenza del paziente a 1, 3 e 5 anni post-trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata.

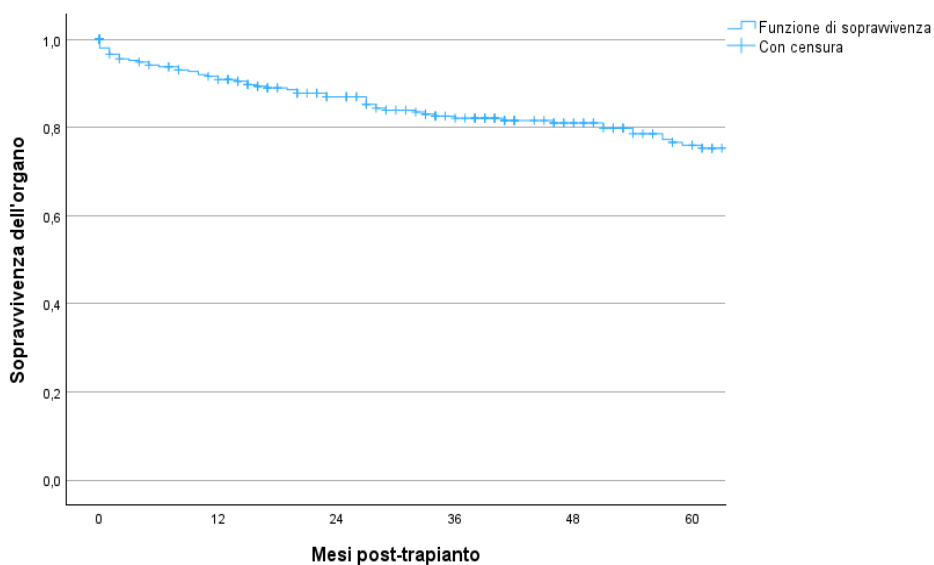


Figura 5B. Sopravvivenza dell'organo a 1, 3 e 5 anni nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata.

Quando la sopravvivenza del paziente e dell'organo è stata valutata in base all'indicazione a trapianto non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa tra i diversi gruppi. In particolare, la sopravvivenza del paziente a 1, 3, 5 anni è risultata rispettivamente del 94%, 90%, 78% nei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata, 90%, 80%, 76% nei pazienti sottoposti a

trapianto per patologia alcol e virus correlata, del 90%, 78%, 60% nei pazienti sottoposti a trapianto per HCC su cirrosi alcol-correlata, del 96%, 94%, 92% nei pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata e MASLD, dell'82%, 82%, 82% nei pazienti sottoposti a trapianto per ACLF su cirrosi alcol-correlata e del 100%, 100%, 100% per i sottoposti a trapianto per epatite acuta alcol-correlata su cirrosi (Figura 6A, 6B).

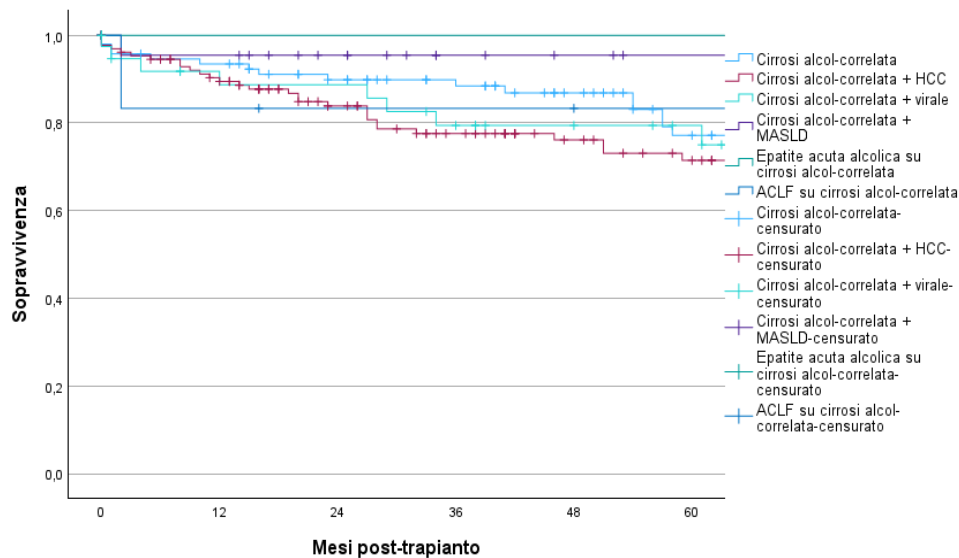


Figura 6A. Sopravvivenza post-trapianto del paziente in base all'indicazione.

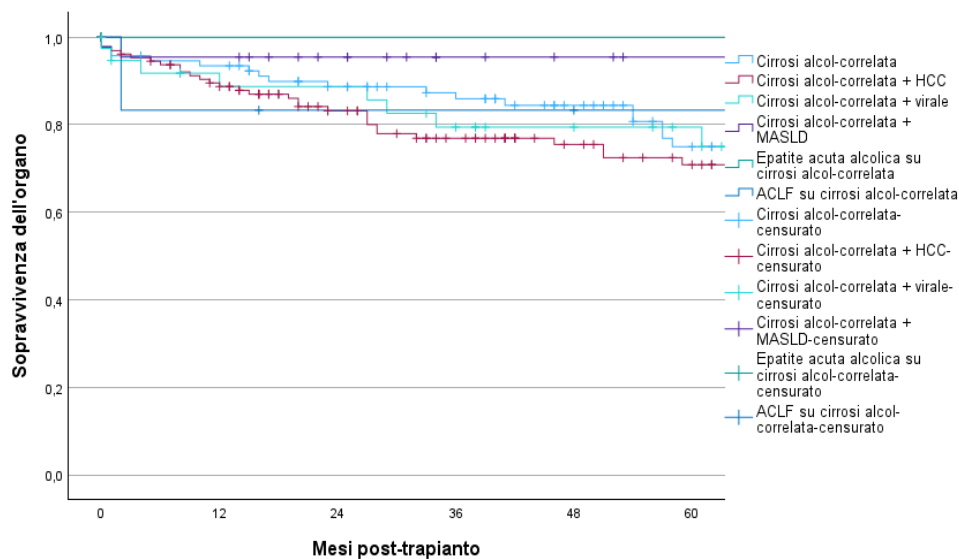


Figura 6B. Sopravvivenza post-trapianto dell'organo in base all'indicazione.

Quando la sopravvivenza del paziente e dell'organo è stata valutata in base al ritorno al consumo alcolico, non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. In particolare, la sopravvivenza del paziente è risultata a 1, 3 e 5 anni post-trapianto del 100%, 90% e 76% nei pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico post-trapianto, e rispettivamente del 90%, 82% e 78% nei pazienti che non hanno presentato ritorno al consumo alcolico post-trapianto (**Figura 7A, 7B**).

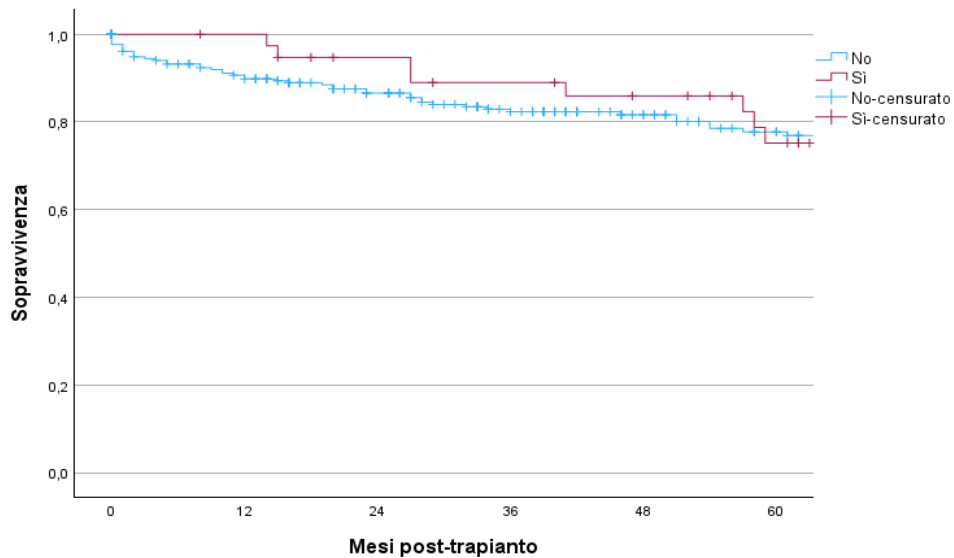


Figura 7A. Sopravvivenza post-trapianto del paziente in base al ritorno o meno al consumo alcolico.

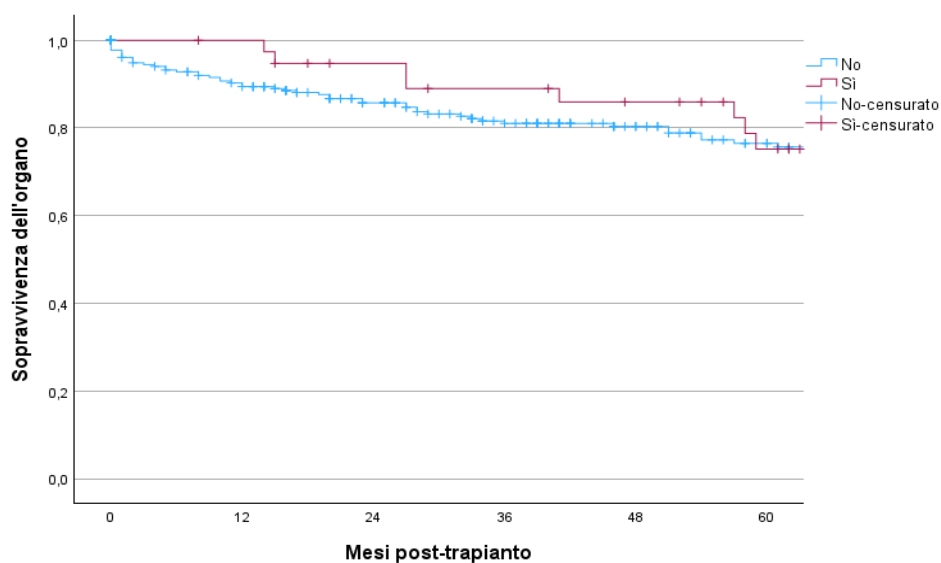


Figura 7B. Sopravvivenza post-trapianto dell'organo in base al ritorno o meno al consumo alcolico.

La sopravvivenza dei pazienti a 1, 3 e 5 anni post-trapianto è risultata del 100%, 100% e 90% nei pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico di tipo occasionale, rispettivamente del 100%, 90% e 82% nei pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico di tipo moderato e rispettivamente del 100%, 90% e 58% nei pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico di tipo severo, senza alcuna differenza statisticamente significativa (**Figura 8A, 8B**).

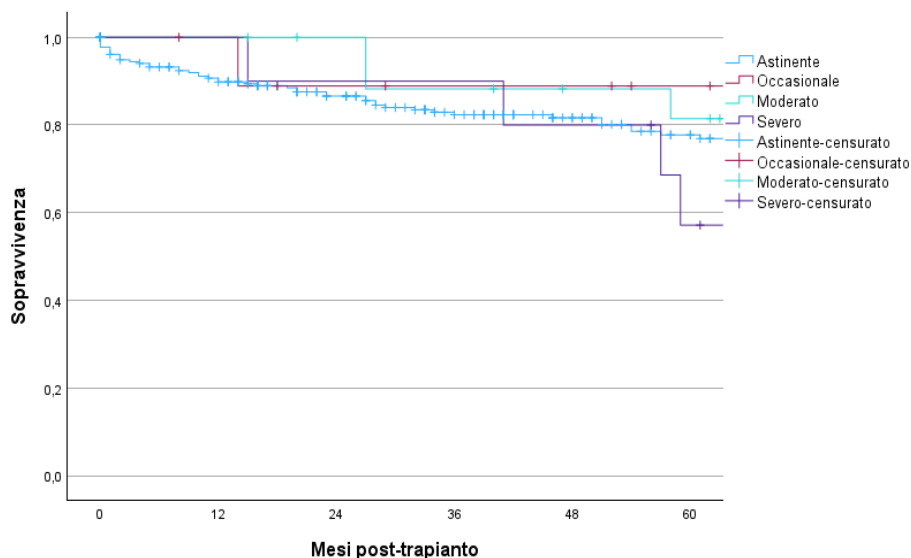


Figura 8A. Sopravvivenza dei pazienti in base alla tipologia di ritorno al consumo alcolico post-trapianto.

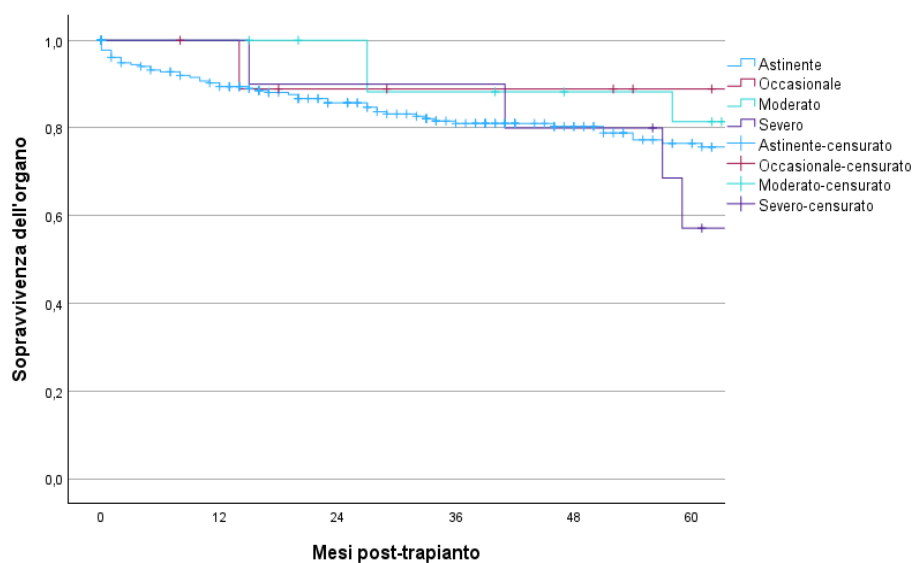


Figura 8B. Sopravvivenza dell'organo dei pazienti in base alla tipologia di ritorno al consumo alcolico post-trapianto.

Per quanto riguarda le cause di decesso, 29 pazienti (43.9%) sono deceduti per infezione, 16 (24.2%) per recidiva di malattia epatica (rispettivamente 9 per recidiva di HCC, 4 per recidiva di virus epatico e 3 per recidiva alcolica), 8 (12.3%) per neoplasia *de novo*, 3 (4.5%) per un evento cardiovascolare, 3 (4.5%) per pancreatite, 4 (6.1%) per rigetto cronico e 3 (4.5%) per complicanze intraoperatorie (**Figura 9**).

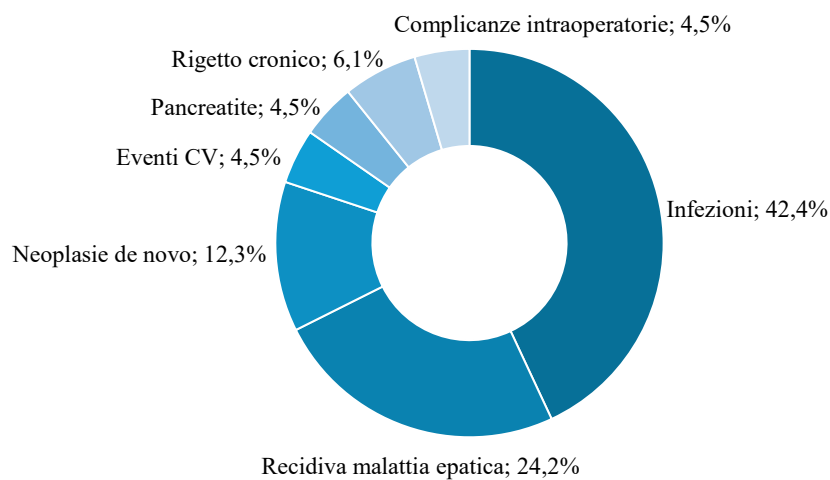


Figura 9. Cause di decesso post-trapianto.

Confrontando le variabili demografiche, cliniche, tossicologiche e psicosociali tra i pazienti deceduti e quelli vivi, non sono emerse delle differenze statisticamente significative (**Tabella XXII, XXIII, XXIV**).

Tabella XXII. Variabili demografiche e cliniche pre-trapianto in base al risultato post-trapianto.

	Decesso post-trapianto		p-value
	No n=241 (%)	Sì n=66 (%)	
Genere			
Maschio	204 (84.6)	57 (86.4)	0.45
Femmina	37 (15.4)	9 (13.6)	
Eziologia			
Cirrosi alcol-correlata	79 (33.6)	19 (28.8)	0.51
Cirrosi alcol e MASLD-correlata	20 (8.3)	2 (3)	
Cirrosi alcol e virus-correlata	29 (12)	11 (16.7)	
HCC su cirrosi alcol-correlata	101 (41.9)	34 (48.5)	
Epatite acuta alcolica su cirrosi alcol-correlata	5 (2.1)	1 (1.5)	
ACLF su cirrosi alcol-correlata	7 (2.9)	1 (1.5)	
MELD, mediana (IQR)			
Complessivo	18	17	0.64
Pz con HCC	13	14	0.94
Pz senza HCC	21	22	0.97
Età, anni, mediana	59	66	0.91

Abbreviazioni: MASLD, malattia epatica associata a disfunzione metabolica; ACLF acute on chronic liver failure; HCC, epatocarcinoma

Tabella XXIII. Comorbidità pre-trapianto in base al risultato post-trapianto.

	Decesso post-trapianto		p-value
	No n=241 (%)	Sì n=66 (%)	
Comorbidità cardiache pre trapianto, Sì	42 (17.4)	12 (18.2)	0.51
Comorbidità metaboliche pre trapianto, Sì	142 (58.9)	30 (45.5)	0.084
Comorbidità respiratorie pre trapianto, Sì	20 (8.3)	5 (7.6)	0.47
IRC pre trapianto, Sì	31 (12.9)	10 (15.2)	0.46
Neoplasie progredite extra epatiche, Sì	11 (4.6)	4 (6.1)	0.32

Abbreviazioni: IRC insufficienza renale cronica

Tabella XXIV. Confronto variabili tossicologiche e psico-sociali in base al risultato post-trapianto.

	Decesso post-trapianto		p-value
	No n=241 (%)	Sì n=66 (%)	
Diagnosi AUD, Sì	128 (53.1)	35 (53)	0.94
Astinenza pre-trapianto <6 mesi, Sì	67 (27.8)	22 (33.3)	0.32
Utilizzo di tabacco, Sì	69 (28.6)	17 (25.8)	0.34
Utilizzo altre sostanze, Sì	26 (10.8)	6 (9.1)	0.45
Patologia psichiatrica, Sì	37 (15.3)	8 (12.1)	0.38
Stato lavorativo, Disoccupato	45 (18.7)	29 (43.9)	0.12
Stato civile, Sposato	198 (82.2)	53 (80.3)	0.44

Abbreviazioni: AUD alcohol use disorder

Confrontando le complicanze post-operatorie a lungo termine tra i pazienti deceduti e quelli vivi, i pazienti deceduti hanno presentato un maggior tasso di insorgenza di PNF (7.6% vs. 2.5%; $p=0.036$), di rigetto a breve termine (16.7% vs. 5.8%; $p=0.002$), di infezioni intraospedaliere (13.6% vs. 7.1%; $p=0.034$), di recidiva di HCC (16.7% vs. 4.6%; $p<0.001$) e di ritrapianto (10.6% vs. 2.5%; $p=0.009$) (Tabella XXV).

Tabella XXV. Confronto variabili cliniche a breve e lungo termine in base al risultato post-trapianto.

	Decesso post-trapianto		p-value
	No n=241 (%)	Sì n=66 (%)	
PNF, Sì	6 (2.5)	5 (7.6)	0.036
Rigetto acuto post-operatorio, Sì	14 (5.8)	11 (16.7)	0.002
Reintervento, Sì	44 (18.3)	12 (18.2)	0.35
Complicanze cardiologiche intraospedaliere, Sì	21 (9.5)	3 (4.8)	0.31
Complicanze neurologiche intraospedaliere, Sì	38 (15.8)	5 (7.6)	0.24
Complicanze respiratorie intraospedaliere, Sì	38 (15.8)	5 (7.6)	0.56
Insufficienza renale acuta intraospedaliere, Sì	29 (12)	6 (9.1)	0.35
Infezioni intraospedaliere, Sì	17 (7.1)	9 (13.6)	0.034
Terapia alla dimissione			
Tacrolimus + MMF + Steroide	78 (32.4)	16 (24.2)	0.043
Tacrolimus + Everolimus + Steroide	116 (48.1)	22 (33.3)	
Tacrolimus + Steroide	32 (12.2)	20 (30.3)	
Altro	15 (7.3)	8 (12.1)	
Recidiva virus a lungo termine, Sì	16 (6.7)	7 (10.6)	0.079
Recidiva HCC, Sì	11 (4.6)	11 (16.7)	<0.001
Re-trapianto, Sì	6 (2.5)	7 (10.6)	0.009
Infezioni a lungo termine, Sì	62 (25.7)	22 (33.3)	0.067
Neoplasia a lungo termine, Sì	26 (10.8)	4 (6.1)	0.37
Diabete de novo, Sì	37 (15.4)	5 (7.6)	0.34
Ipertensione de novo, Sì	25 (10.4)	7 (10.6)	0.32
Eventi cardiovascolari a lungo termine, Sì	36 (14.9)	4 (6.1)	0.10

Abbreviazioni: PNF, primary non function, MMF, micofenolato mofetile; HCC epatocarcinoma

All'analisi univariata, le variabili correlate al decesso sono risultate: l'insorgenza di PNF (HR 3.91, 95%CI 1.14-13.21; $p=0.031$), le infezioni post-operatorie intraospedaliere (HR 4.01, 95%CI 1.71-9.47; $p<0.001$), il rigetto acuto (HR 2.52, 95%CI 1.07-6.09; $p=0.035$), la recidiva di HCC (HR 5.22, 95%CI 2.13-12.90; $p<0.001$), la necessità di re-trapianto (HR 4.64, 95%CI 1.51-14.34; $p=0.008$). All'analisi multivariata, solo la recidiva di HCC (HR 8.51, 95% CI 3.01-24.85; $p<0.001$) è risultata significativamente correlata al decesso post-trapianto. (Tabella XXVI).

Tabella XXVI. Analisi univariata e multivariata dei fattori di rischio per decesso post-trapianto.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p-value	HR	95%CI	p-value
Genere	0.8	0.4-1.9	0.79			
Eziologia	1.1	0.9-1.3	0.29			
Età	1	0.9-1	0.9			
Comorbidità cardiache pre-trapianto	1.1	0.5-2.3	0.89			
Comorbidità respiratorie pre-trapianto	1.2	0.4-3.32	0.75			
Comorbidità metaboliche pre-trapianto	0.6	0.4-1.14	0.12			
IRC pre-trapianto	1.1	0.5-2.63	0.76			
Neoplasie progresse extra epatiche	1.6	0.5-5.10	0.46			
Diagnosi AUD	0.9	0.4-1.80	0.73			
Stato lavorativo	1.7	0.5-6.01	0.43			
Stato civile	0.7	0.2-2.83	0.64			
Patologia psichiatrica	0.7	0.3-2.04	0.56			
Utilizzo di tabacco	0.7	0.2-2.09	0.47			
Utilizzo altre sostanze	0.8	0.3-2.1	0.69			
Mesi di astinenza pre-trapianto	0.9	0.9-1	0.51			
PNF	3.9	1.1-13	0.03	1.22	0.45-2.32	0.45
Infezioni intraospedaliere	2.6	1.1-6.1	0.03	1.9	0.6-5.5	0.26
Rigetto intraospedaliero	4	1.7-9.5	<0.001	1	0.7-14.4	0.07
Complicanze cardiologiche a intraospedaliere	0.6	0.2-2.1	0.41			
Complicanze neurologiche intraospedaliere	0.5	0.1-2	0.30			
Complicanze respiratorie intraospedaliere	0.9	0.3-2.7	0.85			
Insufficienza renale acuta intraospedaliera	0.7	0.3-1.9	0.71			
Infezioni a lungo termine	1.7	0.9-3.3	0.09			
Neoplasia a lungo termine	0.7	0.2-2.1	0.52			
Recidiva virus a lungo termine	2.3	0.9-5.9	0.08			
Recidiva HCC	5.2	2.1-12.9	<0.001	8.5	3-24.8	<0.001
Re-trapianto	4.6	1.5-14.34	0.008	1.7	0.9-1.9	0.33
Diabete de novo	0.7	0.3;1.84	0.5			
Iperensione de novo	1.4	0.6;3.38	0.49			
Eventi cardiovascolari a lungo termine	0.5	0.2;1.33	0.14			

Abbreviazioni: IRC insufficienza renale cronica; AUD alcohol use disorder; PNF primary non function; HCC epatocarcinoma

4.3. Evoluzione delle caratteristiche nel tempo

Confrontando le variabili pre-trapianto in base alle due coorti temporali (2010-2016 vs. 2017-2022) per quanto riguarda le caratteristiche demografiche, sono state evidenziate delle differenze statisticamente significative in termini di genere (maschi 69.3% vs. 87.4%; $p < 0.001$) e di età al trapianto (54 vs. 61 anni; $p < 0.001$) (**Tabella XXVII**).

Tabella XXVII. Caratteristiche demografiche due popolazioni.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Genere			
Femmina	43 (30.7)	21 (12.6)	<0.001
Maschio	97 (69.3)	146 (87.4)	
Età al trapianto, anni, mediana (IQR)	54 (49-61)	61 (54-66)	<0.001
Paese di nascita			
Italia	133 (95)	155 (92.8)	0.29
Paese estero	7 (5)	12 (7.2)	

Per quanto riguarda l'eziologia, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra le due coorti, con una evidente diminuzione delle diagnosi di cirrosi alcol e virus-correlata e un aumento dell'incidenza dei pazienti sottoposti a trapianto con diagnosi di cirrosi alcol-correlata e HCC e cirrosi alcol e MASLD correlata.

In particolare, nella prima popolazione, 4 pazienti (2.9%) sono stati sottoposti a trapianto per cirrosi alcol e MASLD correlata; 41 (29.3%) per cirrosi alcol e virus-correlata, 5 (3.6%) a causa di epatite acuta alcolica ed infine 1 (0.7%) per ACLF su cirrosi alcol-correlata. I pazienti con diagnosi di HCC erano invece 55 (39.3%). Dall'altra parte, nella seconda popolazione, 18 pazienti (10.8%) sono stati sottoposti a trapianto per cirrosi alcol e MASLD correlata, 26 (15.6%) per cirrosi alcol e virus-correlata, 1 (0.6%) a causa di epatite acuta alcolica ed infine 5 (3.0%) per ACLF su cirrosi alcol-correlata. I pazienti con diagnosi di HCC erano 79 (46.7%).

Il MELD al trapianto tra le due coorti è rimasto invariato con un valore mediano di 13.0 (IQR: 9.5-18.0) per i pazienti con HCC e di 21.0 (IQR:15.0-27.0) per i pazienti senza HCC (**Tabella XXVIII**).

Tabella XXVIII. Caratteristiche epatologiche pre-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Eziologia			
Cirrosi alcol-correlata	48 (34.3)	52 (31.3)	<0.001
Cirrosi alcol-correlata + MASLD	4 (2.9)	18 (10.8)	
Cirrosi alcol-correlata + virus-correlata	41 (29.3)	26 (15.6)	
<i>HBV</i>	9 (22.0)	10 (38.5)	
<i>HCV</i>	31 (75.6)	14 (53.8)	
<i>HBV e HCV</i>	1 (2.4)	2 (7.7)	
Epatite acuta alcol-correlata su cirrosi	5 (3.6)	1 (0.6)	
ACLF su cirrosi alcol-correlata	1 (0.7)	5 (3.0)	
HCC pre-trapianto, Sì	55 (39.3)	78 (46.7)	0.11
Trombosi della vena porta pre-trapianto, Sì	12 (8.6)	16 (9.6)	0.45
MELD al trapianto	18 (10-22)	18 (11-26)	0.44
Pazienti con HCC (IQR)	13 (9.5-18)	13 (9-18.5)	0.9
Pazienti senza HCC (IQR)	21 (18-28)	21 (15-27)	0.9

Abbreviazioni: *MASLD*, malattia epatica associata a disfunzione metabolica, *ACLF* acute on chronic liver failure; *HCC* epatocarcinoma

Per quanto riguarda le comorbidità metaboliche, non sono emerse differenze statisticamente significative (**Tabella XXIX**).

Tabella XXIX. Comorbidità metaboliche pre-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Comorbidità metaboliche, Sì	84 (60)	88 (52.7)	0.46
Ipertensione, Sì	47 (33.6)	53 (31.7)	0.34
Diabete mellito, Sì	38 (20)	59 (35.3)	0.27
Dislipidemia, Sì	55 (39.3)	65 (38.9)	0.45
BMI			0.12
18-24 kg/m ²	55 (39.3)	76 (45.6)	
24-30 kg/m ²	43 (30.7)	47 (28.1)	
>30 kg/m ²	42 (30)	44 (26.3)	

Abbreviazioni: *BMI*, body mass index

Non sono emerse differenze significative tra le due coorti per quanto riguarda le comorbidità pre-trapianto tranne che per le comorbidità neurologiche. Infatti, nella prima popolazione, i pazienti che avevano diagnosi di patologie neurologiche erano 11 (7.9%) di cui 4 (36.4%) presentavano epilessia, 4 (36.4%) episodio ischemico e 3 (27.3%) neuropatia periferica, mentre nella seconda popolazione erano 6 (3.6%), di cui 2 (33.3%) presentavano epilessia, 2 (33.3%) ictus, 1 (16.7%) neuropatia, 1 (16.7%) sclerosi multipla (**Tabella XXX**).

Tabella XXX. Comorbidità pre-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Comorbidità cardiache pre-trapianto, Sì	20 (14.2)	30 (17.9)	0.433
Tipo di comorbidità cardiache			0.009
Ischemica	4 (20.0)	11 (36.7)	
Aritmica	6 (30.0)	13 (43.3)	
Ipertensiva	9 (45.0)	1 (3.3)	
Valvolare	1 (5.0)	4 (13.3)	
Ipertensione polmonare	0 (0)	1 (3.3)	
Comorbidità neurologiche pre-trapianto, Sì	11 (7.9)	6 (3.6)	0.046
Tipo di comorbidità neurologiche			0.56
Epilessia	4 (36.4)	2 (33.3)	
Ictus	4 (36.4)	2 (33.3)	
Neuropatia	3 (27.3)	1 (16.7)	
Sclerosi multipla	0 (0)	1 (16.7)	
Comorbidità polmonari pre-trapianto, Sì	8 (5.7)	15 (9)	0.30
Tipo di comorbidità polmonari			0.97
BPCO	4 (50.0)	7 (46.7)	
Asma	2 (25.0)	3 (20.0)	
Versamento pleurico	1 (12.5)	3 (20.0)	
Interstiziopatia	1 (12.5)	2 (13.3)	
IRC pre-trapianto, Sì	16 (11.4)	22 (13.2)	0.56
Pregressa neoplasia extra epatica pre-trapianto, Sì	3 (2.1)	12 (7.2)	0.06
Tipo di neoplasia			0.83
Prostata	1 (33.3)	2 (16.7)	
Cutaneo	1 (33.3)	2 (16.7)	
Ovaio	0 (0)	2 (16.7)	
Colon	0 (0)	2 (16.7)	
Rene	1 (33.3)	1 (8.3)	
Polmone	0 (0)	1 (8.3)	
Mammella	0 (0)	1 (8.3)	
Tiroide	0 (0)	1 (8.3)	

Abbreviazioni: BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva

Per quanto riguarda le caratteristiche tossicologiche, vi sono delle importanti differenze significative in merito alla diagnosi di AUD (20.7% vs.59.9%; $p<0.001$), al numero di anni di consumo alcolico severo (12.5 anni vs 30 anni; $p=0.008$), alla storia di tentativi di riabilitazione (5.7% vs. 81.4%; $p<0.001$), alla discrepanza tra data di astinenza riportata e reale (32.9% vs. 43.7%; $p=0.05$). (**Tabella XXXI**).

Tabella XXXI. Caratteristiche tossicologiche nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Diagnosi AUD, Sì	29 (20.7)	100 (59.9)	<0.001
Unità alcoliche settimanali, mediana (IQR)	45 (30-82.5)	50 (30-80)	0.84
Anni di consumo alcolico, mediana (IQR)	19 (2.5-28)	30 (15-40)	0.008
Mesi di astinenza, mediana (IQR)	17 (5-33)	21.5 (5-50.5)	0.33
Storia di tentativi di riabilitazione, Sì	8 (5.7)	136 (81.4)	<0.001
Astinenza da bevande alcoliche dalla diagnosi di malattia epatica, Sì	56 (40)	53 (31.7)	0.18
Utilizzo di tabacco, Sì	46 (32.9)	42 (25.1)	0.39
EtG disponibile, Sì	0 (0)	105 (62.9)	<0.001
Discrepanza tra data di astinenza riportata e reale, Sì	50 (32.9)	73 (43.7)	0.05
Pregresso utilizzo di sostanze stupefacenti, Sì	10 (7.1)	21 (12.5)	0.06
Tipo di altre sostanze			
Eroina	8 (80.0)	6 (28.6)	0.02
Cocaina	0 (0)	10 (47.6)	
Eroina e cocaina	2 (20.0)	5 (23.8)	

Abbreviazioni: AUD, alcohol use disorder, EtG, etil-glucuronide

Per quanto riguarda i dati sugli aspetti psico-sociali, l'unico dato statisticamente significativo riguarda la disoccupazione (16.4% vs 30.5%; $p=0.002$). (**Tabella XXXII**).

Tabella XXXII. Caratteristiche psico-sociali pre-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=140 (%)	2017-2022 n=167 (%)	p-value
Consapevolezza, No	60 (42.9)	73 (43.7)	0.14
Aderenza, No	62 (44.3)	73 (43.7)	0.26
Motivazione, No	60 (42.9)	73 (43.7)	0.14
Presa in carico psicologica, Sì	84 (60)	91 (54.4)	0.41
Patologia psichiatrica, Sì	20 (14.3)	25 (15)	0.11
Stato lavorativo, Disoccupato	23 (16.4)	51 (30.5)	0.002
Stato civile, Sposato	118 (84.3)	133 (79.6)	0.19
Supporto familiare, Scarso	20 (14.3)	8 (4.8)	0.1

Per quanto riguarda le complicanze non epatologiche nel post-operatorio, non si evidenziano differenze statisticamente significative. (**Tabella XXXIII**).

Tabella XXXIII. Complicanze non epatologiche post-operatorie nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Complicanze cardiologiche, Sì	13 (9.4)	13 (7.8)	0.26
Tipo di complicanze cardiologiche			
Ischemica	1 (0)	3 (16.7)	0.36
Aritmica	7 (58.3)	4 (33.3)	
Ipertensiva	2 (16.7)	1 (8.3)	
Scompenso	3 (25.0)	4 (33.3)	
Ipertensione polmonare	0 (0)	1 (8.3)	
Insufficienza renale acuta, Sì	13 (9.4)	23 (13.9)	0.26
Complicanze respiratorie, Sì	12 (8.7)	13 (7.8)	0.2
Tipo di complicanze respiratorie			
Difficile svezzamento da intubazione	8 (66.7)	4 (36.4)	0.27
Versamento pleurico	2 (16.7)	5 (45.5)	
Episodio di insufficienza respiratoria	2 (16.7)	3 (18.2)	
Infezioni, Sì	13 (9.4)	15 (9.1)	0.24
Tipo di infezione			
Batterica	11 (84.6)	13 (84.6)	1
Virale	1 (7.7)	1 (7.7)	
Micotica	1 (7.7)	1 (7.7)	
Complicanze neurologiche, Sì	20 (14.5)	25 (15.1)	0.47
Tipo di complicanze neurologiche			
Crisi tonico-clonica	5 (25.0)	5 (22.7)	0.68
Delirium	11 (55.0)	12 (48)	
Ictus	1 (5.0)	4 (13.6)	
Encefalopatia	1 (5.0)	3 (12)	
Neuropatia	2 (10.0)	1 (4.5)	

Per quanto riguarda le complicanze epatiche insorte nel periodo post-operatorio, si è evidenziato come nel periodo 2017-2022 la percentuale di pazienti che ha sviluppato rigetto acuto è risultata significativamente inferiore rispetto al periodo 2010-2016 (2.4% vs. 15.2%; $p < 0.001$).

Al contrario, la percentuale di pazienti che è stata sottoposta a reintervento è significativamente aumentata (23.8% vs. 12.3%; $p < 0.001$) (**Tabella XXXIV**).

Tabella XXXIV. Complicanze epatologiche post-operatorie nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
PNF, Sì	3 (2.2)	8 (4.8)	0.25
Rigetto, Sì	21 (15.2)	4 (2.4)	<0.001
Reintervento, Sì	17 (12.3)	39 (23.8)	0.03
Cause di reintervento			
Emoperitoneo	5 (29.4)	15 (38.5)	0.38
Trombosi vena porta	0 (0)	3 (7.7)	
Riconfezionamento anastomosi arteria epatica	4 (23.5)	9 (23.1)	
Riconfezionamento anastomosi via biliare	8 (47.1)	10 (25.6)	
Deiscenza della ferita	0 (0)	2 (5.1)	

Abbreviazioni: PNF, primary non function

Per quanto concerne il follow-up epatologico, l'unica differenza statisticamente significativa è legata alla recidiva di epatopatia virus-correlata (13% vs. 3%; $p < 0.001$). (**Tabella XXXV**).

Tabella XXXV. Complicanze epatologiche a lungo termine nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Rigetto, Sì	16 (12.2)	24 (15.3)	0.39
Tipo di rigetto			
Acuto	8 (50)	24 (100)	0.001
Cronico	8 (50)	0 (0)	
Recidiva virus			
Sì	18 (13)	5 (3)	<0.001
<i>HCV</i>	16 (88.2)	5 (100)	
<i>HBV</i>	2 (11.8)	0 (0)	
No	120 (87)	161 (97)	
Recidiva HCC, Sì	11 (8.3)	11 (7)	0.27
Stenosi biliare della via biliare principale, Sì	40 (30.5)	48 (30.6)	0.41
Re-trapianto, Sì	5 (3.8)	9 (5.7)	0.4
Causa Re-trapianto			
PNF	3 (60.0)	8 (87.5)	0.36
Trombosi anastomosi	1 (20.0)	1 (12.5)	
Recidiva virus epatico	1 (20.0)	0 (0)	

Abbreviazioni: PNF, primary non function; HCC, epatocarcinoma

Tra le complicanze non epatiche a lungo termine, si evidenziano differenze statisticamente significative per quanto riguarda la diagnosi di ipertensione de novo (13% vs. 8.4%; $p=0.03$) e di insufficienza renale cronica (18.1% vs. 9%; $p=0.003$). (Tabella XXXVI).

Tabella XXXVI. Complicanze non epatologiche a lungo termine nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Infezioni, Sì	33 (23.9)	42 (25.3)	0.26
Tipo di infezione			
Batterica	25 (76.5)	33 (82.5)	0.71
Virale	6 (17.6)	8 (15.0)	
Micotica	2 (5.9)	1 (2.5)	
Neoplasia de novo, Sì	16 (11.6)	13 (7.8)	0.08
Tipo di neoplasie de novo			
Cutanea	9 (56.3)	1 (7.7)	0.1
Gastrointestinale	2 (12.5)	3 (23.1)	
Mammella	1 (6.3)	2 (15.4)	
Prostata	1 (6.3)	1 (7.7)	
Rene	1 (6.3)	1 (7.7)	
Pancreas	0 (0)	2 (15.4)	
Polmone	0 (0)	2 (15.4)	
Vescica	1 (6.3)	0 (0)	
Laringe	1 (6.3)	0 (0)	
PTLD	0 (0)	1 (7.7)	
Diabete de novo, Sì	20 (14.5)	22 (13.3)	0.27
Ipertensione de novo, Sì	18 (13)	14 (8.4)	0.03
Eventi cardiovascolari, Sì	21 (15.2)	19 (11.4)	0.07
Tipo di evento cardiovascolare			
Ischemico	6 (28.6)	2 (10.5)	0.38
Aritmico	8 (38.1)	8 (42.1)	
Ipertensivo	2 (9.5)	5 (21.1)	
Valvolare	1 (4.8)	1 (5.3)	
Scompenso	4 (19.0)	2 (10.5)	
Ipertensione polmonare	0 (0)	2 (10.5)	
Insufficienza renale cronica, Sì	25 (18.1)	15 (9)	

Abbreviazioni: PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder

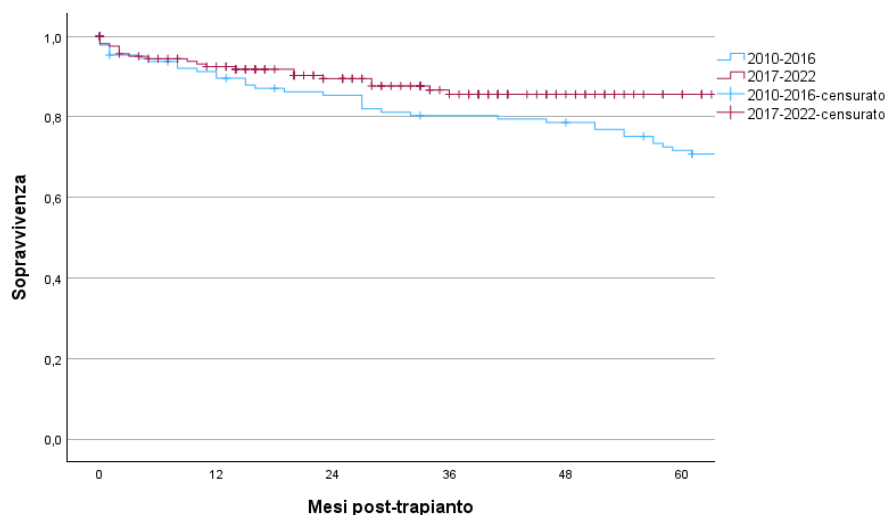
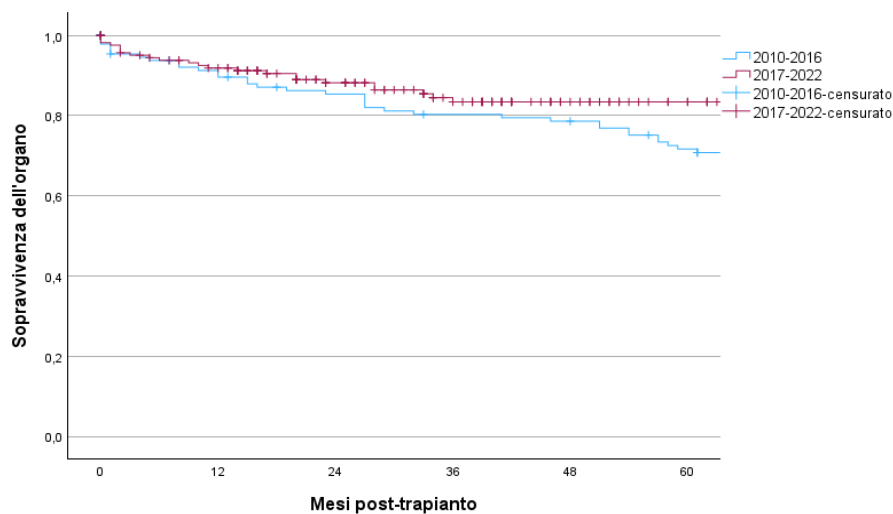
Per quanto riguarda la terapia immunosoppressiva all'ultima visita, si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra le due popolazioni. In particolare, la terapia con Tacrolimus ed Everolimus è aumentata considerevolmente dalla prima coorte (22.5%) alla seconda coorte (31.3%) (Tabella XXXVII).

Tabella XXXVII. Terapia immunosoppressiva nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Terapia immunosoppressiva ultima visita			
Tacrolimus	23 (16.7)	18 (10.8)	0.03
Tacrolimus + Everolimus	31 (22.5)	52 (31.3)	
Tacrolimus + MMF	44 (31.9)	61 (36.7)	
Everolimus	14 (10.1)	8 (4.8)	
Altro	19 (14.5)	18 (11.5)	

Abbreviazioni: MMF, micofenolato mofetile

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nelle due popolazioni per quanto riguarda la sopravvivenza del paziente e dell'organo, infatti, la sopravvivenza del paziente a 1, 3, 5 anni è per la prima popolazione del 90%, 80%, 70 % mentre per la seconda del 92%, 84%, 84% (**Figura 10A, 10B**).

**Figura 10A.** Sopravvivenza del paziente post-trapianto nelle due coorti temporali.**Figura 10B.** Sopravvivenza dell'organo post-trapianto nelle due coorti temporali.

Si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra il numero di decessi della prima e della seconda coorte. Infatti, tra i pazienti sottoposti a trapianto nel periodo 2010-2016, 45 (32.6%) pazienti sono deceduti, con un'età mediana al momento del decesso di 60 anni (IQR 52-65.5), mentre nel periodo 2017-2022, i decessi registrati sono stati 21 (12.7%), con un'età mediana al momento del decesso di 64 anni (IQR 56-69 anni) (**Tabella XXXVIII**).

Tabella XXXVIII. Risultati post-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Decessi	45 (32.6)	21 (12.7)	<0.001
Cause del decesso			
Infezione	18 (40)	11 (52.4)	0.86
Neoplasia	5 (11.1)	3 (14.3)	
Recidiva malattia epatica	13 (28.9)	3 (14.3)	
Recidiva HCC	6 (46.2)	3 (100)	
Recidiva virus	4 (30.8)	0 (0)	
Recidiva alcol	3 (23.1)	0 (0)	
Evento cardiovascolare	2 (4.4)	1 (4.8)	
Pancreatite	2 (4.4)	2 (9.4)	
Rigetto	2 (4.4)	1 (4.8)	
Intraoperatoria	2 (4.4)	0 (0)	
Età al decesso, mediana (IQR)	60 (52-65.5)	64 (56-69)	0.15

Abbreviazioni: HCC, epatocarcinoma

Per quanto riguarda il ritorno al consumo alcolico post-trapianto, nel periodo 2017-2022 si è assistito ad una diminuzione significativa dei pazienti che presentavano ripresa di assunzione di bevande alcoliche rispetto al periodo 2010-2016, passando da 16.7% al 9.6% ($p < 0.001$). Non sono emerse invece differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la tipologia di ritorno al consumo alcolico (**Tabella XXXIX**).

Tabella XXXIX. Ritorno al consumo alcolico post-trapianto nelle due coorti temporali.

	2010-2016 n=138 (%)	2017-2022 n=166 (%)	p-value
Ritorno al consumo alcolico, Sì	23 (16.7)	16 (9.6)	<0.001
Tipo di ritorno al consumo alcolico			
Occasionale	3 (13.0)	7 (43.8)	0.066
Moderato	12 (52.2)	7 (43.8)	
Severo	8 (34.8)	2 (12.5)	

5. DISCUSSIONE

L'epatopatia alcol-correlata può manifestarsi con diversi quadri clinici che vanno dalla steatosi fino alla cirrosi conclamata, con potenziale sviluppo di epatocarcinoma. Inoltre, i pazienti possono sviluppare quadri acuti e gravi come l'epatite acuta alcol-correlata e l'ACLF.

Il trapianto di fegato è indicato in tutti i pazienti con malattia epatica in fase terminale, in quanto favorisce la sopravvivenza del paziente con consensuale miglioramento della qualità di vita.

Nonostante sia ampiamente dimostrato come il trapianto di fegato per malattia epatica alcol-correlata garantisca una sopravvivenza a medio e lungo termine ottimale, la cirrosi alcol-correlata rappresenta ancora un'indicazione controversa, soprattutto a causa della considerazione da parte dell'opinione pubblica di una malattia autoinflitta e per il rischio potenziale di ritorno al consumo di alcol dopo il trapianto con conseguente possibile danno dell'organo trapiantato. (49)

Nella coorte oggetto di studio, tra i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia epatica alcol-correlata, quasi l'80% era di genere maschile, dato in linea con quanto riportato in letteratura (29). Confrontando poi le caratteristiche demografiche tra le due coorti temporali (pazienti trapiantati dal 2010 al 2016 vs. pazienti trapiantati dal 2017 al 2022), si nota che il numero di pazienti di genere femminile è diminuito progressivamente nel tempo a dimostrazione del fatto che l'epatopatia alcol-correlata è una patologia che colpisce sempre di più il genere maschile.

Un'altra differenza importante si nota analizzando l'età al trapianto: la prima coorte presenta un'età mediana di 54 anni (IQR 49-61 anni), mentre la seconda di 61 anni (IQR 54-66 anni). Questo dato potrebbe essere legato alla modifica nel tempo delle sotto-indicazioni per il trapianto di fegato nei pazienti con patologia alcol-correlata. Infatti, i pazienti della prima coorte presentavano minor diagnosi di epatocarcinoma rispetto alla seconda coorte (39.3% vs. 46.7%). La letteratura riporta che nei Paesi occidentali l'età mediana di insorgenza di epatocarcinoma è superiore ai 65 anni, e in Italia il picco di incidenza è tra i 70 e i 74 anni. (29) In generale, la metà di tutti i pazienti sottoposti a trapianto della coorte studiata presentavano una diagnosi di HCC. Infatti, il rischio di HCC nella cirrosi scompensata alcol-correlata si avvicina

all'1% annuo. Inoltre, il consumo di alcol nei pazienti con cirrosi virus-correlata o con MASLD duplica il rischio di sviluppare HCC rispetto ai pazienti con cirrosi virus-correlata o MASLD che non consumano bevande alcoliche. Questo indica che vi è una possibile sinergia tra alcol e le altre eziologie di epatopatia nello sviluppo dell'HCC. Infatti, nella coorte presa in considerazione, tra i pazienti con diagnosi di HCC, il 25.6% presentava infezione da HCV o HBV e il 60% diagnosi di sindrome metabolica. Infine, diversi studi condotti negli Stati Uniti e in Italia, tra cui quello di Donato et al. (59), indicano che il consumo severo e prolungato di alcol è la causa più comune di HCC (32%-45% del totale dei casi di HCC).

Un'altra indicazione per il trapianto che ha subito un'importante modifica nel tempo è stata la cirrosi virus-correlata. Infatti, le infezioni virali sono diminuite considerevolmente (dal 37.5% nel 2011, al 3.1% nel 2022), principalmente come conseguenza dell'introduzione della terapia antivirale con DDAs per HCV.

Al contrario, la percentuale di pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi alcol-correlata e MASLD è aumentata negli anni (dal 4.2% nel 2011, al 21.9% nel 2022) in linea con l'incremento dei trapianti di fegato per MASLD che si è osservato negli ultimi due decenni.

Anche i trapianti per ACLF sono aumentati nel corso degli anni (da 0.7% della prima popolazione a 3% della seconda popolazione). Questa evoluzione è dovuta essenzialmente al fatto che l'ACLF è stata definita recentemente (2013) e, da allora il trapianto di fegato è stato preso in considerazione per casi selezionati, soprattutto per i pazienti con un breve periodo di astinenza da bevande alcoliche pre-trapianto. Tra le comorbidità potenzialmente associate all'uso dannoso di alcol più frequentemente riportate in letteratura vi sono le complicanze metaboliche, quelle cardiache e l'insufficienza renale cronica. È stato dimostrato infatti che il consumo severo e prolungato di bevande alcoliche aumenta il rischio di insulino-resistenza (13) e di cardiopatia ipertensiva ed ischemica (1). Diversamente, l'insufficienza renale cronica è legata alla circolazione iperdinamica che si instaura nel paziente cirrotico, (29) alla nefropatia da IgA, immunoglobuline considerevolmente presenti nel plasma dei pazienti che presentano consumo severo di alcol (60) e al diabete che, come appena descritto, è frequente nei pazienti con malattia epatica alcol-correlata.

I pazienti inclusi nello studio presentavano, in linea con quanto riportato in letteratura, molteplici comorbidità pre-trapianto, in particolare il 32% aveva

diagnosi di diabete mellito, il 33.8% di ipertensione arteriosa, il 16.2% di comorbidità cardiache e il 12.4% di insufficienza renale cronica.

Pertanto, i pazienti con malattia epatica alcol-correlata, potenziali candidati a trapianto di fegato, devono essere sottoposti non solo ad un'attenta analisi delle caratteristiche cliniche, ma anche ad una rigorosa valutazione del disturbo da uso di alcol (AUD) e degli aspetti psico-sociali, per determinare la presenza di eventuali fattori di rischio di ritorno al consumo alcolico dopo il trapianto.

Nella popolazione presa in esame, 129 pazienti (42%) presentavano la diagnosi di AUD e 104 pazienti (34%) erano astinenti da bevande alcoliche dal momento della diagnosi di malattia epatica, tuttavia, 123 pazienti (40%) hanno dichiarato una data di inizio di astinenza discrepante rispetto a quella reale. Queste percentuali si sono considerevolmente modificate nel corso degli anni: infatti, si è visto un aumento delle diagnosi di AUD (da 20.7% a 59.9%, $p < 0.001$), del numero di pazienti che hanno dichiarato di aver sperimentato più tentativi di riabilitazione alcologica (da 5.7% a 81.4%, $p < 0.001$) e del numero di pazienti che ha riferito una data di inizio di astinenza differente da quella reale (da 32.9% a 43.7%, $p = 0.050$). Il motivo di queste importanti modifiche può essere imputato all'implementazione di una valutazione multidisciplinare pre-trapianto più strutturata, e in particolare all'utilizzo, a partire dal 2017, dell'EtG su matrice cheratinica con possibilità di determinare con certezza il consumo di bevande alcoliche consumate nei 3-6 mesi precedenti. Questo strumento è molto utile per il team multidisciplinare che valuta il paziente perché permette di considerare un quadro più ampio e preciso e verificare, in maniera più specifica, se quello che riporta il paziente è corretto.

Inoltre, tra i pazienti valutati, il 28% fumava attivamente e il 10% avevano fatto uso di sostanze stupefacenti negli anni precedenti al trapianto. Come riportato in letteratura, tali caratteristiche sono degli importanti fattori di rischio di mortalità.

(61) Infatti, da diversi studi è emerso che il consumo di tabacco aumenta il rischio di trombosi dell'arteria epatica, di neoplasia gastrointestinale e del tratto respiratorio superiore e di ritorno al consumo alcolico (62). Inoltre, i pazienti sottoposti a trapianto per patologia epatica alcol-correlata presentano un maggior numero di pregresse neoplasie extra-epatiche (4.9% nel nostro studio) al momento del trapianto a causa del fatto che sono esposti a più fattori di rischio rispetto ai pazienti candidati a trapianto per altra indicazione.

Per molti anni, uno dei criteri di inserimento in lista per trapianto di fegato nei pazienti con patologia alcol-correlata è stato un periodo di astinenza da bevande alcoliche di almeno 6 mesi prima del trapianto, la cosiddetta “regola dei 6 mesi”. Tuttavia, l’associazione tra tale periodo di astinenza e una ridotta incidenza di ritorno al consumo alcolico post-trapianto è tuttora controversa, visti anche i dati discordanti pubblicati in letteratura. Pertanto, le società scientifiche internazionali sono concordi nell’affermare che la durata dell’astinenza può essere inferiore ai 6 mesi e dovrebbe dipendere dal grado di insufficienza epatica in pazienti altamente selezionati, con un profilo psicologico favorevole e una buona rete familiare di supporto. Infatti, i potenziali candidati a trapianto con patologia epatica alcol-correlata dovrebbero essere sottoposti a valutazione multidisciplinare pre-trapianto da parte di psicologi, psichiatri e tossicologi. (63)

Nei pazienti inclusi nel nostro studio, la durata mediana dell’astinenza extra-ospedaliera pre-trapianto era di 21 mesi, con un range compreso tra 0 e 1388 mesi. In particolare, 52 pazienti (16.9%) sono stati sottoposti a trapianto di fegato con un’astinenza inferiore ai 6 mesi, di questi il 9.6% per ACLF e il 15.4% per epatite acuta alcolica. Dal nostro studio, è emerso che i pazienti con ritorno al consumo alcolico post-trapianto presentavano un periodo di astinenza pre-trapianto significativamente inferiore rispetto ai pazienti che rimanevano astinenti dopo il trapianto di fegato. Questo dato potrebbe essere imputabile ad un diverso follow-up post-trapianto a seconda delle indicazioni a trapianto di fegato nei pazienti con malattia epatica alcol-correlata. Infatti, solo i pazienti che vengono sottoposti a trapianto di fegato per epatite acuta alcol-correlata o per ACLF su cirrosi alcol-correlata vengono sottoposti ad un rigoroso follow-up tossicologico e psicologico post-trapianto con presa in carico anche dal SerD di riferimento, al fine di assicurare il mantenimento dell’astensione dall’uso di bevande alcoliche. Tuttavia, all’analisi multivariata, non è emersa alcuna correlazione tra il periodo di astinenza pre-trapianto e il ritorno al consumo alcolico.

In generale, per quanto riguarda il ritorno al consumo alcolico post-trapianto, ad un follow-up mediano di 42 mesi (IQR: 16.75-78), il 13.5% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato c/o l’Azienda Ospedale – Università degli studi di Padova sono andati incontro a ritorno a consumo alcolico. Di questi, il 26% ha presentato ritorno al consumo alcolico in modalità occasionale, il 50% in modalità moderata e il 24% in modalità severa. Questo dato è in linea con quanto presente in letteratura, anche

se le percentuali riportate variano dal 10% al 50% a seconda della tipologia di studio e della metodologia utilizzata per la diagnosi del consumo alcolico (49). La maggior parte degli studi, tra cui il nostro, identifica i pazienti con ritorno al consumo alcolico mediante l'utilizzo di questionari, colloqui con il paziente e i familiari e attraverso la valutazione degli esami bioumorali. Solo i pazienti con sospetto ritorno al consumo alcolico o i pazienti sottoposti a trapianto per epatite acuta alcol-correlata o ACLF vengono sottoposti all'analisi di marcatori specifici di consumo alcolico come la ricerca di EtG su urina o su matrice cheratinica. Pertanto, la percentuale di consumo alcolico post-trapianto potrebbe essere sottostimata. (64)

Confrontando il ritorno al consumo alcolico nelle due coorti temporali, si evidenzia che i pazienti che presentavano recidiva di consumo alcolico sono il 16.7% nella prima coorte mentre il 9.6% nella seconda. Questo dato è in parte determinato dal diverso numero di anni di follow-up, ma soprattutto dal fatto che, dal 2017, è stata migliorata la strutturazione della valutazione dei pazienti pre e post-trapianto mediante l'integrazione di frequenti visite epatologiche, tossicologiche, psicologiche con la ricerca dell'EtG su matrice cheratinica. Infatti, come descrivono gli studi di Carrique et al e Addolorato et al., i pazienti con diagnosi di malattia epatica alcol-correlata e con un'astinenza inferiore ai 6 mesi pre-trapianto, se seguiti da un team multidisciplinare al fine di mantenere l'astinenza da bevande alcoliche, presentano un minor tasso di recidiva. (65,66)

Infine, si è evidenziato che il ritorno al consumo alcolico, soprattutto per chi presenta un intervallo libero da assunzione di bevande alcoliche inferiore ai 6 mesi pre-trapianto, avviene nei primi tempi post-trapianto e dunque è bene seguire i pazienti soprattutto nel primo periodo post-trapianto. (67)

Quando sono stati valutati i potenziali fattori di rischio per il ritorno al consumo alcolico post-trapianto elencati in letteratura (68–72), diverse associazioni sono apparse anche nel nostro studio. Infatti, è emerso che la diagnosi di AUD pre-trapianto, l'astinenza pre-trapianto inferiore a sei mesi, la discrepanza tra la data di astinenza riportata dal paziente e quella reale, la disoccupazione e l'età al trapianto sono le variabili risultate associate al ritorno al consumo alcolico all'analisi univariata.

Tuttavia, quando è stata effettuata l'analisi multivariata, solo la giovane età al momento del trapianto e la discrepanza tra la data di astensione riferita dal paziente e quella reale sono emerse come fattori di rischio statisticamente correlate al ritorno

al consumo alcolico dopo il trapianto di fegato. Il dato legato alla giovane età è riscontrabile anche in alcuni studi, come quello di Lee et al. in cui si evince che i pazienti che ritornano al consumo alcolico, soprattutto in modalità severa, sono più giovani rispetto alla popolazione astinente. Ciò potrebbe essere imputabile al fatto che i pazienti giovani solitamente sono più propensi a partecipare ad occasioni ed eventi sociali, in cui è più probabile incorrere a consumo di bevande alcoliche. Inoltre, considerando il ritorno al consumo alcolico una forma di non aderenza alle indicazioni mediche, diversi studi scientifici hanno dimostrato che la giovane età è ampiamente correlata alla ridotta compliance. (73)

Per quanto riguarda i risultati post-trapianto, la sopravvivenza dei pazienti inclusi nello studio a 1, 3 e 5 anni post-trapianto è stata pari al 94%, 82%, 76%, mentre la sopravvivenza dell'organo è stata rispettivamente del 90%, 80% e 76%. Tali dati sono in linea con quanto riportato in letteratura, dove i tassi di sopravvivenza raggiungono l'84% ad 1 anno e il 73% a 5 anni dal trapianto. (53)

Quando sono stati valutati i fattori di rischio per il decesso, all'analisi multivariata, si è evidenziato che la recidiva di HCC è l'unica variabile correlata in modalità statisticamente significativa. Tale risultato di correlazione è in linea con ciò che si evidenzia in letteratura.

Al contrario, il ritorno al consumo alcolico non sembra aver influenzato la sopravvivenza di organo e paziente post-trapianto. I dati di letteratura sembrano essere concordi nel dimostrare che solo i pazienti che presentano ritorno al consumo alcolico di tipo severo hanno una mortalità aumentata. (61) Nel nostro studio la sopravvivenza ad 1, 3 e 5 anni dei pazienti che hanno presentato ritorno al consumo alcolico post-trapianto non differiva in maniera statisticamente significativa rispetto a quella dei pazienti che sono rimasti astinenti (90%, 82% e 78% vs. 100%, 88%, 76%). Dopo stratificazione per modalità di ritorno al consumo alcolico, è emerso che i pazienti con ritorno al consumo alcolico occasionale presentavano una sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni del 100%, 100% e 90%, quelli con ritorno moderato rispettivamente del 100%, 90% e 82% rispettivamente ed infine quelli con ritorno al consumo alcolico di tipo severo del 100%, 90% e 58%.

Successivamente, confrontando i dati della prima coorte temporale con quelli della seconda, non si è osservata una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza a 1, 3 e 5 anni. In realtà, la letteratura riporta che la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto è migliorata negli ultimi due decenni grazie a

molteplici fattori, tra cui una migliore selezione dei pazienti, il miglioramento delle tecniche chirurgiche, dell'assistenza ai pazienti e lo sviluppo dell'efficacia e della tollerabilità della terapia immunosoppressiva. (53,74)

Inoltre, è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i tipi di terapia immunosoppressiva utilizzata. Nei primi anni, infatti, veniva somministrata spesso la duplice terapia con steroide e inibitore della calcineurina (CNI). In tempi più recenti, invece, la maggior parte dei pazienti veniva trattato con una terapia d'induzione triplice con la diminuzione delle dosi di CNI e steroidi e l'aggiunta o di inibitore di mTOR (soprattutto per i pazienti con HCC) o di antimetaboliti.

Questa modifica potrebbe essere inoltre anche la causa imputabile della minor incidenza di ipertensione *de novo* (13 vs. 8.4%, $p=0.035$) e di insufficienza renale cronica (18.1% vs. 9%, $p=0.003$) post-trapianto nel secondo periodo rispetto al primo. È stato evidenziato, infatti, che la diminuzione dei dosaggi degli steroidi e dei CNI ha determinato una diminuzione dell'incidenza di nuove diagnosi di sindrome metabolica, di insufficienza renale cronica e di eventi cardiovascolari tra la popolazione sottoposta a trapianto, mantenendo nello stesso tempo un'ottima protezione per il rigetto acuto e cronico. (75)

Per quanto riguarda le complicanze non epatiche post-operatorie, il nostro studio ha dimostrato come le più frequenti complicanze insorte nel periodo intraospedaliero sono state le complicanze neurologiche (14.8%), in particolare l'insorgenza di delirium che rappresenta il 50% di queste, l'insufficienza renale acuta (11.8%) e le infezioni (9.2%). È noto che i che i pazienti con storia di consumo alcolico severo e di malattia epatica alcol-correlata presentano un più alto tasso di delirium post-operatorio. Questo è dovuto principalmente ad un potenziale danno neurologico permanente che l'etanolo può causare al paziente e ad una preesistente patologia psichiatrica che si associa frequentemente ad AUD e che aumenta il rischio di delirium. (76)

Per quanto concerne le complicanze a lungo termine, nella coorte inclusa nello studio, le complicanze più frequenti sono state le infezioni (26%), l'insufficienza renale cronica (13.9%), l'insorgenza di diabete *de novo* (14.5%), di ipertensione arteriosa (11.1%) e le neoplasie *de novo* (10%).

Infatti, la letteratura riporta che i pazienti sottoposti a trapianto per malattia epatica alcol-correlata presentano un tasso maggiore di insorgenza di insufficienza renale cronica e di patologie legate alla sindrome metabolica. Questo è dovuto

prevalentemente alle comorbidità e alle abitudini dei pazienti pre-trapianto. Infatti, un importante contributo è da imputare allo stile di vita dei riceventi pre-trapianto, in particolare al consumo di bevande alcoliche, all'eventuale utilizzo di tabacco e alla malnutrizione, squilibrio metabolico che si instaura nei pazienti con consumo severo di alcol. (74)

Le cause di decesso nei pazienti inclusi nello studio sono sovrapponibili in termini di frequenza a quanto riportato in letteratura. Infatti, più del 40% dei pazienti presi in esame è andata incontro a decesso a causa di infezioni maggiori (batteriche e fungine principalmente). Ciò è dovuto al fatto che i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per malattia epatica alcol-correlata presentano una disfunzione del sistema immunitario maggiore rispetto ai pazienti trapiantati per altre indicazioni. Infatti, l'esacerbazione dell'infiammazione sistemica in seguito alla progressione dell'epatopatia alcol-correlata è associata ad una relativa paralisi delle cellule immunitarie nel rispondere ad ulteriori stimoli. In particolare, il consumo di alcol può alterare la barriera epiteliale intestinale e dunque provocarne un aumento di permeabilità. In questo modo, le endotossine batteriche innescano diversi segnali infiammatori contribuendo ad attivare in modalità inadeguata e persistente l'infiammazione e riducendo così un'adeguata risposta immunitaria. (77,78)

La seconda causa di morte è stata la recidiva di malattia epatica (24%) che, nel nostro studio, include la recidiva di HCC (56%), di HCV (25%) e di epatopatia alcol-correlata (19%). Questa percentuale risulta essere più alta rispetto a quella riportata da Burra et al. (53) dove però la recidiva di malattia epatica non considerava la recidiva di epatocarcinoma, che tra l'altro nel nostro studio rappresenta quasi la metà della totalità delle recidive di malattia epatica.

Per quanto riguarda la recidiva di epatopatia virus-correlata, i pazienti deceduti per questa causa sono stati trapiantati prima dell'introduzione dei farmaci antivirali ad azione diretta che hanno da un lato ridotto significativamente le percentuali di pazienti sottoposti a trapianto per cirrosi HCV-correlata e dall'altro hanno permesso di trattare con estrema efficacia i casi di recidiva di malattia epatica virus-correlata post-trapianto.

Infine, la terza causa di morte dei pazienti inclusi nello studio è stata l'insorgenza di neoplasie *de novo* (12.3%), dato in linea con quanto descritto in letteratura. Infatti, i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia alcol-correlata presentano un rischio aumentato di insorgenza di neoplasia *de novo* rispetto alla

popolazione generale e ai pazienti sottoposti a trapianto di fegato per altre indicazioni. (79) Ciò è dovuto da un lato all'utilizzo della terapia immunosoppressiva, dall'altro al consumo alcolico pre-trapianto che rappresenta per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie soprattutto del tratto digestivo. Inoltre, nei pazienti con AUD, è frequente la presenza di altri fattori di rischio quali il fumo di sigaretta. Pertanto, i pazienti con patologia epatica alcol-correlata, in particolare quelli con un'anamnesi positiva di utilizzo di tabacco, richiedono un'attenta valutazione pre-trapianto e un programma di sorveglianza post-trapianto per le neoplasie principalmente associate al consumo di alcol. (79) Nonostante i dati riportati dal nostro studio siano incoraggianti e in linea con quanto pubblicato in letteratura, siamo consapevoli della presenza di alcune limitazioni, tra cui la complessa identificazione dei pazienti che presentano un ritorno al consumo alcolico post-trapianto e il diverso follow-up dei pazienti arruolati. Sarà necessario, pertanto, da un lato continuare a mantenere il follow-up dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia alcol-correlata, in modo da poter aumentare il significato scientifico e clinico dei risultati dello studio e dall'altro valutare per il futuro una metodologia più oggettiva per la diagnosi di ritorno al consumo alcolico.

6. CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio dimostra che i pazienti sottoposti a trapianto di fegato per patologia alcol-correlata dal 2010 ad oggi c/o l'Azienda Ospedale Università di Padova presentano un'ottima sopravvivenza a breve e medio termine, con ritorno al consumo alcolico di circa il 13%, senza impatto negativo sulla sopravvivenza. Il consumo alcolico è diminuito significativamente negli ultimi anni grazie ad una valutazione multidisciplinare più strutturata e all'introduzione dell'EtG su matrice cheratinica a supporto della valutazione del paziente pre-trapianto e del follow-up post-trapianto.

I fattori di rischio di ritorno al consumo alcolico emersi dal nostro studio sono la giovane età e la discrepanza tra la data di astinenza riportata dal paziente e quella verificata con il test dell'EtG.

Lo studio ha anche dimostrato che le principali cause di morte sono le infezioni, la recidiva di malattia epatica e le neoplasie *de novo*, sottolineando come nei pazienti con patologia epatica alcol-correlata sia necessaria un'attenta valutazione pre-trapianto e uno stretto monitoraggio post-trapianto.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018 Jul 1;69(1):154–81.
3. OECD (2023), Health at a Glance 2023: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
4. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. Vol. 113, *Addiction*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1905–26.
5. Istisan R, Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Matone A, Vichi M, et al. Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia e nelle Regioni Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol sull'impatto del consumo di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute Rapporto 2022.
6. Alpert HR, Slater ME, Yoon YH, Chen CM, Winstanley N, Esser MB. Alcohol Consumption and 15 Causes of Fatal Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 63, *American Journal of Preventive Medicine*. Elsevier Inc.; 2022. p. 286–300.
7. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. *2015–2020 Dietary Guidelines for Americans*. 8th Edition. December 2015.
8. American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. 5 edition. Raffaello Cortina, editor. 2013.
9. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. Vol. 20, *World Journal of Gastroenterology*. WJG Press; 2014. p. 11684–99.
10. *Noncommunicable diseases progress monitor 2022*. Geneva: World Health Organization; 2022.
11. *Alcohol and cancer in the WHO European Region: an appeal for better prevention*. Copenhagen: WHO. Regional Office for Europe; 2020.
12. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580–93.
13. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K. Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010 Jun;20(5):366–75.
14. Mirijello A, Sestito L, Antonelli M, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of acute alcohol intoxication. Vol. 108, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2023. p. 1–8.
15. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: Where do we stand today? Vol. 278, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 238–50.

16. Attili A Francesco, Merli M. Epatopatia alcol-correlata. In: Massimo Colombo, editor. *Manuale di gastroenterologia*. Roma; 2019. p. 225–31.
17. Wu X, Fan X, Miyata T, Kim A, Cajigas-Du Ross CK, Ray S, et al. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. Vol. 18, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Annual Reviews Inc.; 2023. p. 411–38.
18. Edenberg HJ, McClintick JN. Alcohol Dehydrogenases, Aldehyde Dehydrogenases, and Alcohol Use Disorders: A Critical Review. Vol. 42, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 2281–97.
19. Wilson DF, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Med Hypotheses*. 2020 Jul 1;140.
20. Nagy LE, Ding WX, Cresci G, Saikia P, Shah VH. Linking Pathogenic Mechanisms of Alcoholic Liver Disease with Clinical Phenotypes. *Gastroenterology*. 2016 Jun 1;150(8):1756–68.
21. Wang H, Mehal W, Nagy LE, Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. Vol. 18, *Cellular and Molecular Immunology*. Springer Nature; 2021. p. 73–91.
22. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells — gatekeepers of hepatic immunity. Vol. 15, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 555–67.
23. Khomich O, Ivanov A V., Bartosch B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis. Vol. 9, *Cells*. MDPI; 2020.
24. Askgaard G, Leon DA, Kjær MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology*. 2017 Mar 6;65(3):929–37.
25. Liu SY, Tsai IT, Hsu YC. Alcohol-related liver disease: Basic mechanisms and clinical perspectives. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
26. Calvaruso V, Lampertico P. Storia naturale della malattia epatica. In: Colombo M, editor. *Manuale di gastroenterologia*. Roma; 2019. p. 199–203.
27. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. *Diagnosis and Management of Cirrhosis*. Am Fam Physician. 2019;
28. Crawford J, Liu C. Epatopatia Alcolica. In: Robbins and Cotran, *Le basi patologiche della malattie*. 2021. p. 848–9.
29. Russo FP, Saracco G. Cirrosi epatica e sue complicanze. In: Colombo M, editor. *Manuale di gastroenterologia*. Roma; 2019. p. 265–78.
30. Piano S, Mahmud N, Caraceni P, Tonon M, Mookerjee RP. Mechanisms and treatment approaches for ACLF. *Liver International*. John Wiley and Sons Inc; 2023.
31. Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Vet Intern Med*. 2011 Mar 7;25(2):169–86.

32. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yoshioka M, Hirakata A, Kawano Y, et al. Treatment Modalities for Bleeding Esophagogastric Varices. *Journal of Nippon Medical School*. 2012;79(1):19–30.
33. Jagdish RK, Roy A, Kumar K, Premkumar M, Sharma M, Rao PN, et al. Pathophysiology and management of liver cirrhosis: from portal hypertension to acute-on-chronic liver failure. Vol. 10, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media SA; 2023.
34. Aithal GP, Palaniyappan N, China L, Härmälä S, Macken L, Ryan JM, et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021 Jan;70(1):9–29.
35. Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ*. 2020 Sep 14;m2687.
36. Häussinger D, Dhiman RK, Felipo V, Görg B, Jalan R, Kircheis G, et al. Hepatic encephalopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2022 Dec 1;8(1).
37. Germani G, Mathurin P, Lucey MR, Trotter J. Early liver transplantation for severe acute alcohol-related hepatitis after more than a decade of experience. Vol. 78, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2023. p. 1130–6.
38. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. Vol. 20, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research; 2023. p. 388–98.
39. Luca A, Garcia-Pagan J, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann R, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Apr;112(4):1284–9.
40. Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. Vol. 50, *Hepatology*. 2009. p. 2022–33.
41. Federico A, Picciotto A. Diagnostica. In: Colombo M, editor. *Manuale di Gastroenterologia*. Roma; 2019. p. 205–11.
42. Stephen Rich J, Martin PR. Co-occurring psychiatric disorders and alcoholism. *Handb Clin Neurol*. 2014;125:573-588
43. Niemelä O. Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. Vol. 13, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2016.
44. Staufer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1640–9.
45. Mukhweji P, Azhar Y, Sharma S. Toxicology Screening. In: *StatPearls*. 2023; p. 130-134.
46. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2016 Feb 1;64(2):433–85.
47. Saidi RF, Hejazi Kenari SK. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: past, present and future. *Middle East J Dig Dis*. 2013 Oct;5(4):181–92.

48. Anantharaju A, Van Thiel DH. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):257–68.
49. Germani G, Degré D, Moreno C, Burra P. Workup and management of liver transplantation in alcohol-related liver disease. *United European Gastroenterology Journal*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
50. Yu TW, Chen YM, Wang CC, Lin CC, Huang KT, Liu YW, et al. Incidence and risk factors of alcohol relapse after liver transplantation: Analysis of pre-transplant abstinence and psychosocial features. *J Clin Med*. 2020 Nov 1;9(11):1–11.
51. Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019 Aug 22;19(1).
52. Marroni CA, De Medeiros Fleck A, Fernandes SA, Galant LH, Mucenic M, De Mattos Meine MH, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. Vol. 24, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2018. p. 2785–805.
53. Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European liver transplant registry). *American Journal of Transplantation*. 2010 Jan;10(1):138–48.
54. Kelly R, Hurton S, Ayloo S, Cwinn M, De Coutere-Bosse S, Molinari M. Societal reintegration following cadaveric orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Jun;5(3):234–44.
55. Onghena L, Develtere W, Poppe C, Geerts A, Troisi R, Vanlander A, et al. Quality of life after liver transplantation: State of the art. Vol. 8, *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 749–56.
56. Schomerus G, Leonhard A, Manthey J, Morris J, Neufeld M, Kilian C, et al. The stigma of alcohol-related liver disease and its impact on healthcare. *J Hepatol*. 2022 Aug;77(2):516–24.
57. Volkow ND. Stigma and the Toll of Addiction. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 2;382(14):1289–90.
58. Dimartini A, Dew MA, Day N, Fitzgerald MG, Jones BL, Devera ME, et al. Trajectories of alcohol consumption following liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2010 Oct;10(10):2305–12.
59. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women [Internet]. Vol. 155, *American Journal of Epidemiology*. 2002. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/155/4/323/158240>
60. BhatB NM. Serum IgA levels and IgA/IgG ratio in Alcoholic Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2022 Apr;70(4):11–2.
61. Skladany L, Selcanova SA, Koller T. Alcohol use relapse following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Ann Transplant*. 2019;24:359–66.

62. Ursic-Bedoya J, Donnadiou-Rigole H, Faure S, Pageaux GP. Alcohol use and smoking after liver transplantation; complications and prevention. Vol. 31, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2017. p. 181–5.
63. Herrick-Reynolds KM, Punchhi G, Greenberg RS, Strauss AT, Boyarsky BJ, Weeks-Groh SR, et al. Evaluation of Early vs Standard Liver Transplant for Alcohol-Associated Liver Disease. *JAMA Surg.* 2021 Nov 1;156(11):1026–34.
64. Chálim Rebelo C, Félix C, Cardoso FS, Bagulho L, Sousa M, Mendes M, et al. Alcohol Consumption Post-Liver Transplantation: A Cross-Sectional Study. *GE Port J Gastroenterol.* 2023 Oct 17;30(5):343–9.
65. Carrique L, Quance J, Tan A, Abbey S, Sales I, Lilly L, et al. Results of Early Transplantation for Alcohol-Related Cirrhosis: Integrated Addiction Treatment With Low Rate of Relapse. *Gastroenterology.* 2021 Dec 1;161(6):1896-1906.e2.
66. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, D'Angelo C, Vassallo G, et al. Liver Transplantation in Alcoholic Patients: Impact of an Alcohol Addiction Unit Within a Liver Transplant Center. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Sep;37(9):1601–8.
67. Erard-Poinsot D, Guillaud O, Hervieu V, Thimonier E, Vallin M, Chambon-Augoyard C, et al. Severe alcoholic relapse after liver transplantation: What consequences on the graft? A study based on liver biopsies analysis. *Liver Transplantation.* 2016 Jun 1;22(6):773–84.
68. Gong A, Minuk GY. Predictors of alcohol relapse following liver transplantation for alcohol-induced liver failure. Consideration of “A–D” selection criteria. Vol. 23, *Annals of Transplantation.* International Scientific Information, Inc.; 2018. p. 129–35.
69. Yu TW, Chen YM, Wang CC, Lin CC, Huang KT, Liu YW, et al. Incidence and risk factors of alcohol relapse after liver transplantation: Analysis of pre-transplant abstinence and psychosocial features. *J Clin Med.* 2020 Nov 1;9(11):1–11.
70. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, Hasan OSM, Imtiaz S, Popova S, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. Vol. 112, *Addiction.* Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 968–1001.
71. Chuncharunee L, Yamashiki N, Thakkinstian A, Sobhonslidsuk A. Alcohol relapse and its predictors after liver transplantation for alcoholic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019 Aug 22;19(1).
72. Yu TW, Chen YM, Wang CC, Lin CC, Huang KT, Liu YW, et al. Incidence and risk factors of alcohol relapse after liver transplantation: Analysis of pre-transplant abstinence and psychosocial features. *J Clin Med.* 2020 Nov 1;9(11):1–11.
73. Lee BP, Mehta N, Platt L, Gurakar A, Rice JP, Lucey MR, et al. Outcomes of Early Liver Transplantation for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2018 Aug 1;155(2):422-430.e1.
74. Halliday N, Westbrook RH. Liver transplantation: post-transplant management. *Br J Hosp Med.* 2017 May 2;78(5):278–85.

75. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Vols. 46–47, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
76. Yoon JS, Kim YR, Choi JW, Ko JS, Gwak MS, Kim GS. Risk factors of postoperative delirium following liver transplantation. *Korean J Anesthesiol.* 2009;57(5):584.
77. Gustot T, Fernandez J, Szabo G, et al. Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2017;67(5):1031-1050.
78. Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 2015;148(1):30-36.
79. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term Probability of and Mortality From De Novo Malignancy After Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 2009;137(6):2010–7.