

Fisiopatologia generale del fegato

Organo complesso costituito da
4 strutture fondamentali
indipendenti ma
interconnesse tra loro:

- Epatociti (parenchima)
- Cellule del sistema monocito-macrofagico, cellule endoteliali e cellule stellate (stroma)
- Vasi sanguigni
- Vie di drenaggio della bile

Funzioni svolte dal fegato

1. **Metabolica:** controllo del metabolismo glucidico, lipidico e proteico
2. **Sintesi** delle proteine plasmatiche: albumine e globuline (con l'eccezione delle immunoglobuline), tra cui i fattori della coagulazione
3. **Escretrice:** produzione della bile
4. **Stoccaggio** di glicogeno, trigliceridi, ferro, rame e vitamine liposolubili
5. **Catabolica:** di molecole esogene e endogene

Funzioni metaboliche del fegato

Controllo del metabolismo glucidico:

- **Glicogenosintesi:** glucosio, fruttosio e galattosio presenti nel sangue e non immediatamente utilizzati vengono immagazzinati nel polimero **glicogeno**: circa 70 g di deposito in condizioni normali.
- **Glicogenolisi:** la glicogeno fosforilasi libera il glucosio dal glicogeno. Il glucosio viene riversato nel sangue per tamponare l'abbassamento della glicemia nel digiuno. Nel digiuno prolungato (>2 giorni), il fegato risulta depauperato della sua riserva di glicogeno.
- **Gluconeogenesi:** processo di sintesi del glucosio a partire da aa gluconeogenetici (alanina, serina, ..) (80%), lattato e glicerolo (20%).

Il fegato svolge così una importante funzione di regolazione della glicemia

Funzioni metaboliche del fegato

Controllo del metabolismo delle proteine:

- **Reazioni di deaminazione:** dagli aa viene rimossa NH_3 utilizzata per la **sintesi dell'urea $(\text{NH}_3)_2\text{CO}$** . Dagli aa gluconeogenetici possono essere così prodotti glucidi e lipidi.
Alti livelli serici di NH_3 (iperammoniemia) sono marcatori di insufficienza epatica.
- **Transaminazione:** conversione degli aa alimentari negli aa utili all'organismo (ad eccezione degli aa essenziali che vengono utilizzati come tali).

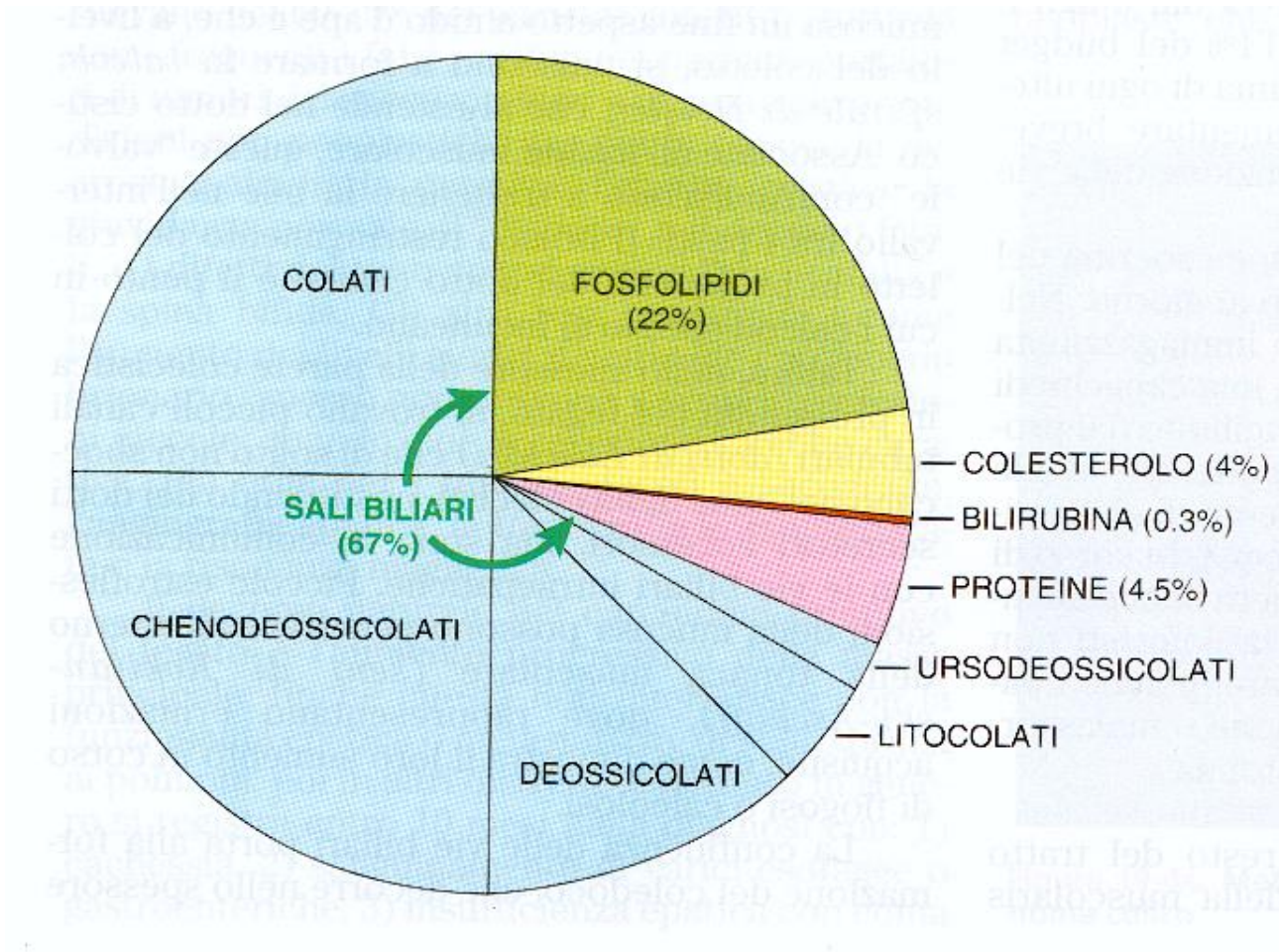
Funzioni metaboliche del fegato

Controllo del metabolismo dei lipidi:

- Il fegato **riceve acidi grassi non esterificati (NEFA)** assorbiti nell'intestino o mobilizzati dai tessuti adiposi dell'organismo, **converte proteine e carboidrati in lipidi, sintetizza colesterolo**, in parte utilizzato per la formazione di sali biliari.
- **Esterificazione di acidi grassi in trigliceridi + sintesi delle apolipoproteine → formazione di lipoproteine (VLDL)** che vengono immesse in circolo
- Promozione della **β -ossidazione degli acidi grassi con formazione di Acetil-CoA**. Parte di questo può servire per la formazione di corpi chetonici utilizzati prevalentemente dal tessuto nervoso.

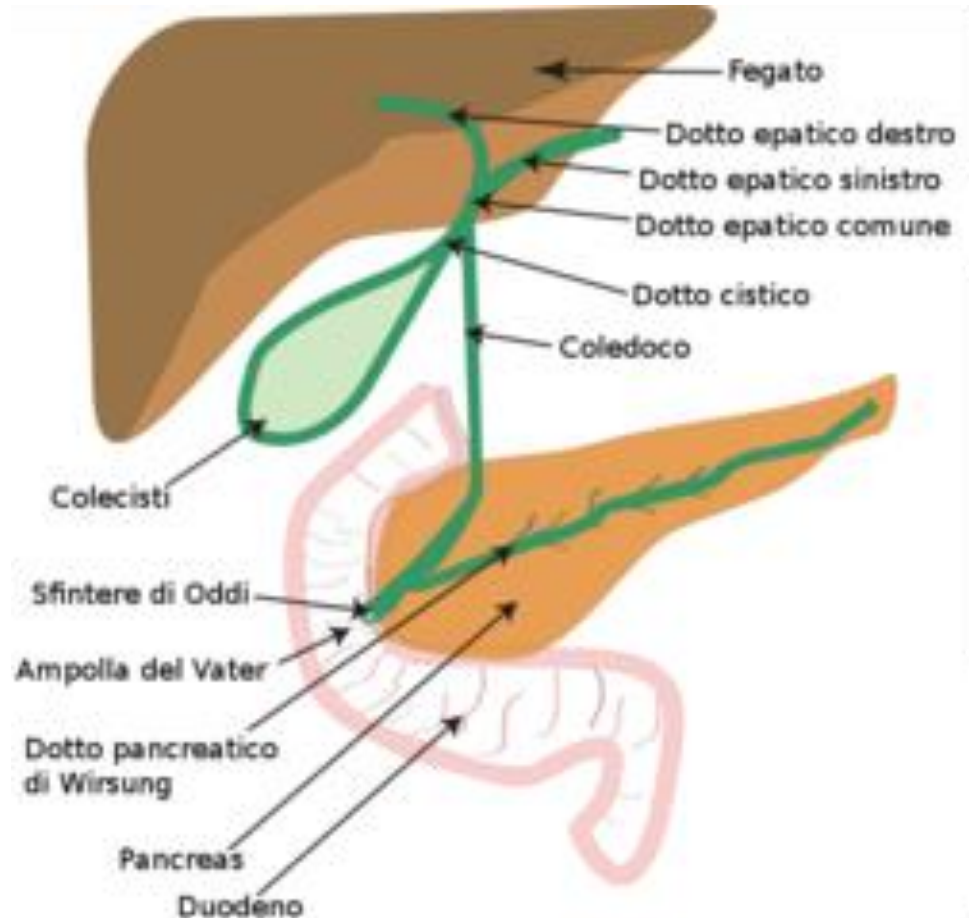
Funzione escrettrice del fegato

Composizione della bile



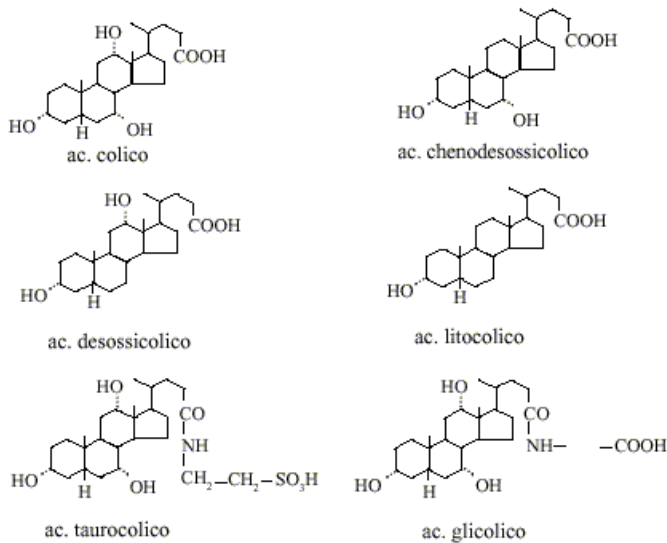
Funzione escrettrice del fegato

- **La bile** (800-1000 ml/giorno) viene prodotta dagli epatociti e riversata nei canalicoli biliari.
- La bile che passa dai canalicoli ai dotti biliari e da questi al dotto epatico può riversarsi:
 - **tramite il dotto cistico nella colecisti** dove avviene la sua concentrazione
 - **tramite il dotto coledoco nel duodeno**

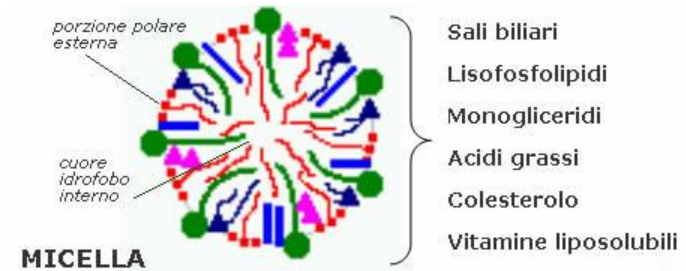


Funzione escrettrice del fegato

- Gli **acidi biliari** vengono coniugati con gli aa glicina e taurina (prodotto di ossidazione della cisteina) e secreti sotto forma di **sali biliari** di Na^+ e K^+ .
- Vanno a costituire le micelle con **funzione detergente**.



Acidi biliari



Dei **sali biliari** che raggiungono l'intestino (2-5 g al giorno)

circa 300 mg vengono perduti con le feci dopo degradazione da parte della flora saprofitica intestinale,

la maggior parte viene riassorbita e trasportata al fegato dove viene re-immessa nella bile (circolo entero-epatico dei sali biliari).

Metabolismo della bilirubina.

1. Gruppo eme derivante dalla Hb degli eritrociti senescenti o da altre molecole
2. produzione di bilirubina
3. Formazione di un complesso bilirubina libera-albumina → trasporto al fegato
4. Coniugazione con acido glucuronico → formazione di metaboliti idrosolubili secreti con la bile.
5. La flora batterica provoca deconiugazione della bilirubina e degradazione ad urobilinogeni.
6. Gli urobilinogeni sono in parte eliminati con le feci ed in parte riassorbiti ed eliminati con le urine.

Dosaggio della bilirubina

Vengono misurate:

1. la **bilirubina coniugata** (**reazione diretta**)
 2. la **bilirubina totale** (**reazione indiretta**)
 3. **bilirubina totale-bilirubina coniugata = bilirubina libera**
- In condizioni fisiologiche:
 - Bilirubina coniugata: 0.4 mg/100 ml (**reazione diretta**)
 - Bilirubina totale: 1,0 mg/100 ml (**reazione indiretta**)
 - Bilirubina libera: 0.6 mg/100 ml

Funzione catabolica del fegato

- **Cellule del Kupffer:** fagocitano ed eliminano materiali corpuscolati, tra cui prodotti batterici provenienti dall'intestino
- **Epatociti:** catabolismo o neutralizzazione di sostanze
 - esogene (farmaci, tossine vegetali, animali e batteriche, composti chimici)
 - endogene (NH_3 , fenoli, acidi, amine biogene)

mediante reazioni chimiche (metilazione, ossidazione, riduzione, coniugazione con acidi o aa),

Parte di queste reazioni avviene a livello del **complesso enzimatico microsomiale citocromo p450-dipendente** chiamato **DMES** (drug metabolizing enzymatic system)

Modalità di danno epatico

Indipendentemente dalle cause si possono presentare 5 reazioni generali:

1. **Degenerazione** (degenerazione vacuolare e rigonfiamento torbido) e accumuli intracellulari (es. steatosi)
2. **Necrosi** da danno ischemico, tossico, infettivo
3. **Infiammazione** (epatite) con infiltrato flogistico acuto o cronico, spesso associato a necrosi
4. **Rigenerazione** con comparsa di disorganizzazione della struttura dell'organo
5. **Fibrosi** in risposta alla flogosi o all'insulto tossico diretto.

Principali patologie epatiche primitive

- Epatiti infettive (virali)
- Epatiti da farmaci e sostanze tossiche
- Epatopatia alcolica
- Steatosi epatica non alcolica
- Tumori epatici (carcinoma epatocellulare)

Epatiti virali

Tipi di infezioni

1. Stato di portatore: individuo che ospita, ed è perciò in grado di trasmettere il virus, ma che non manifesta sintomi

2. Epatite acuta; si distinguono 3 fasi:

- **Incubazione**
- **Fase pre-itterica** con sintomi sistemici (malessere, perdita di appetito, talvolta febbre); aumentano le transaminasi
- **Fase itterica con iperbilirubinemia**; frequente nelle infezioni con HAV, meno frequente con HBV, quasi assente con HVC; ci può essere lieve epatomegalia; si riducono i sintomi sistemici

3. Epatite cronica: per più di 6 mesi permangono segni clinici, biochimici o laboratoristici di malattia epatica con flogosi e necrosi documentate istologicamente;

- presenta segni clinici variabili: aumento persistente delle transaminasi, astenia
- vi possono essere forme non progressive e forme progressive

Epatite A

- **Trasmissione oro-fecale:** ingestione di acqua o cibi contaminati con feci umane
- Il virus viene eliminato con le feci nel periodo acuto della malattia
- La viremia è transitoria, per cui difficilmente HAV viene trasmesso con il sangue
- Si presenta in **forma acuta, non fulminante, non cronicizza**
- Evoluzione: distruzione di tutti gli epatociti infettati e rigenerazione
- Il vaccino è consigliato per chi si reca in zone endemiche

Epatite E

- Trasmissione oro-fecale
- Epidemica in condizioni di estrema carenza igienico-sanitaria (es. campi profughi)

Epatite B

- **Virus presente nel sangue e negli altri liquidi corporei (sperma, saliva, lacrime, sudore, latte materno), molto resistente all'ambiente**
- **Trasmissione da inoculazione di sangue o emocomponenti (via parenterale), via sessuale, via transplacentare o perinatale (trasmissione verticale)**
- **Soggetti a rischio:** soggetti sottoposti a trasfusioni, operatori nel settore sanitario, tossicodipendenti, omosessuali
- **I portatori cronici di HBV sono circa 500 milioni nel mondo**
- **Può presentarsi come:**
 - Stato di **portatore asintomatico** (infezione subclinica)
 - **Epatite acuta/Epatite fulminante** con necrosi massiva
 - **Epatite cronica non progressiva** (infezione persistente)
 - **Epatite cronica progressiva** con cirrosi ed, eventualmente, carcinoma
- **Diagnosi: valutazione della presenza nel sangue di antigeni virali, anticorpi IgM o IgG anti-antigeni virali o acidi nucleici virali**
- **la vaccinazione viene eseguita con l'HbsAg (antigene Australia)**

Epatite C

- Virus presente costantemente nel sangue
- Trasmissione da **inoculazione di sangue o emocomponenti o per via sessuale**
- Responsabile di epatiti post-trasfusionali
- La fase acuta ha un decorso clinico più lieve rispetto all'epatite B
- L'infezione generalmente evolve in epatite **cronica**, che si presenta asintomatica, e da questa a **cirrosi**
- principale agente delle epatopatie croniche nei paesi occidentali
- la **diagnosi** si basa sulla **presenza dell'HCV-RNA nel sangue**
- gli anticorpi compaiono tardivamente e persistono per mesi ma non sono protettivi

Epatite D

- **Virus difettivo** che non riesce a replicarsi autonomamente e richiede la presenza di HBV per iniziare l'infezione e replicarsi.
- Perciò causa epatite solo in presenza di HBV
- Sono possibili due eventualità:
 - **Co-infezione** acuta di HBV e HDV per esposizione a sangue contenente entrambi i virus
 - **Superinfezione** di un portatore cronico di HBV con HDV: 30-50 giorni più tardi compare la malattia combinata
- La presenza di HDV in un soggetto infettato con HBV porta ad un aggravamento sia della forma acuta che di quella cronica
- La vaccinazione anti-HBV rende immuni anche contro HDV

Patologie da farmaci e sostanze tossiche

- Danno da farmaci responsabile del 10% delle reazioni avverse e causa di **epatite fulminante**
- Può risultare da
 - Danno diretto all'epatocita
 - Conversione a tossine attive
 - Danno immunologico indotto da farmaci-apteni
- Possono verificarsi reazioni avverse **prevedibili** (intrinseche) o **imprevedibili** (idiosincrasiche)

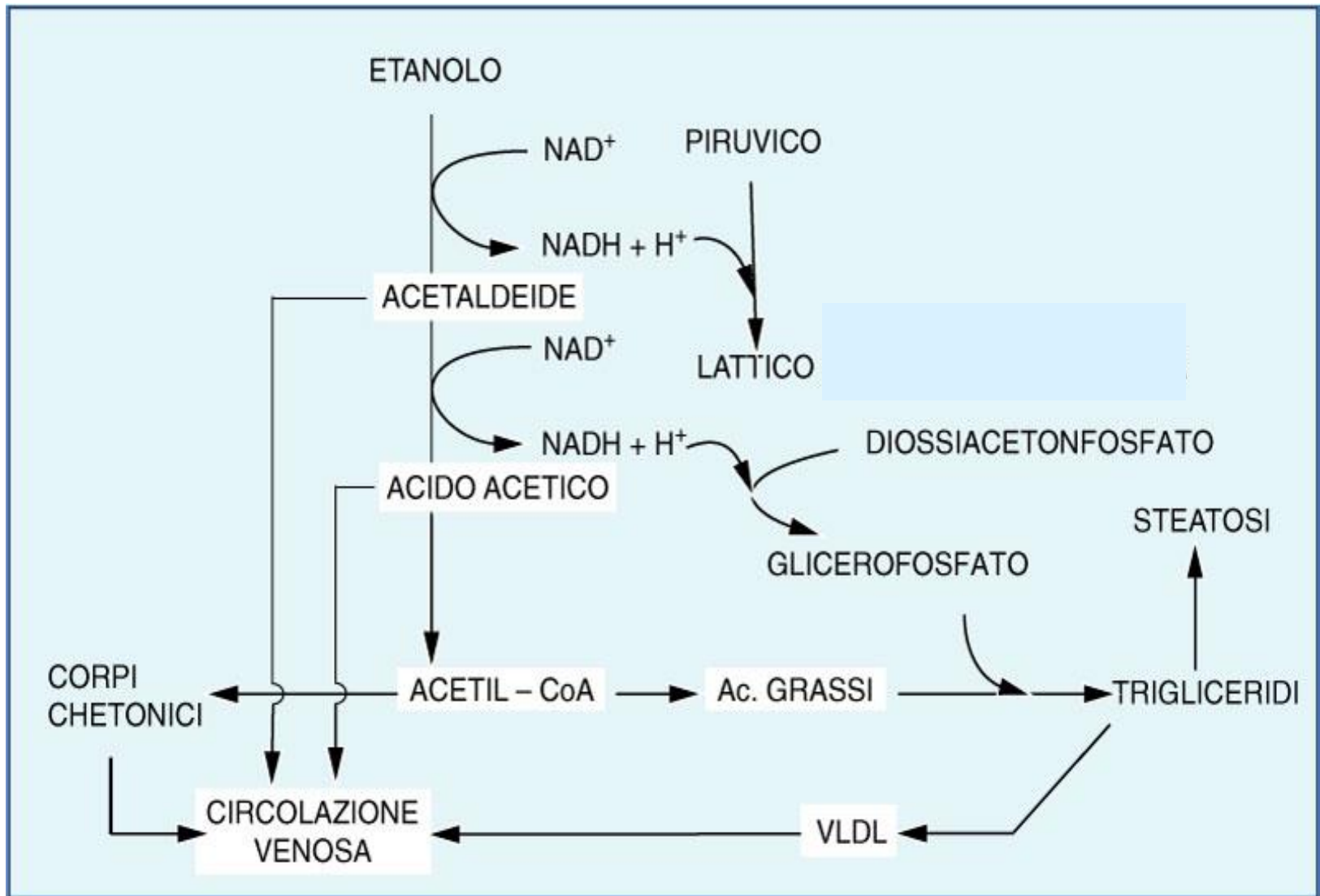
Epatopatia alcolica

L'eccessivo consumo di alcool è la prima causa di epatopatia nel mondo occidentale.

L'epatite alcolica può avere

- esordio **acuto** dopo un eccessivo consumo di alcool con rischio di morte del 10-20%
- forma **cronica** può manifestarsi come
 - **Steatosi**
 - **Epatite**
 - **Cirrosi**

Metabolismo dell'etanolo



- Esistono linee guida condivise dalla gran parte della comunità scientifica che indicano i limiti entro i quali il consumo di alcol si può considerare moderato.
- È definita **moderata una quantità giornaliera di alcol equivalente a**
 - non più di 2-3 Unità Alcoliche (36 grammi) per l'uomo,
 - non più di 1-2 Unità Alcoliche (24 grammi) per la donna
 - non più di 1 Unità Alcolica (12 grammi) per l'anziano.
- **Una Unità Alcolica (U.A.), corrispondente a circa 12 grammi di etanolo, è contenuta in**
 - un bicchiere piccolo (125 ml) di vino di media gradazione
 - una lattina di birra (330 ml) di media gradazione
 - una dose da bar (40 ml) di superalcolico.

Steatosi epatica non alcolica

- Steatosi epatica in individui che non fanno consumo di alcool o <20g/settimana
- Causa rilevante di **epatopatia cronica** in occidente (negli USA circa 30% della popolazione) strettamente **correlata alla sindrome metabolica**
- Può evolvere a **steato-epatite non alcolica (NASH/NAFLD)** che ha la maggiore propensione alla progressione verso la cirrosi.
- Accumulo di lipidi bioattivi (lipoapoptosi degli epatociti) e stress ossidativo → ossidazione dei lipidi accumulati → danno epatico → fibrosi

Tumori epatici

Benigni: emangiomi cavernosi, adenomi epatocellulari

Maligni

- angiosarcomi
- **carcinoma epatocellulare (HCC);**

associato a epatite virale B e C o a cirrosi;

legato a rigenerazione cellulare, azione cancerogena di HBV, contemporanea presenza di fattori ambientali cancerogeni (es. aflatossina).

La vaccinazione contro HBV potrebbe ridurre l'incidenza del carcinoma dove questo è endemico.

- **Colangiocarcinoma**, tumore delle cellule epiteliali dei dotti biliari

Principali quadri patologici

- **Cirrosi epatica**
- **Insufficienza epatica**
- **Ittero e colestasi**

Cirrosi epatica

Malattia cronica diffusa ad andamento progressivo caratterizzata da sovvertimento del parenchima epatico con formazione di:

- **Setti fibrosi** a ponte tra i tratti portalì.
- **Noduli parenchimali** di rigenerazione contenenti epatociti proliferanti circondati da fibrosi

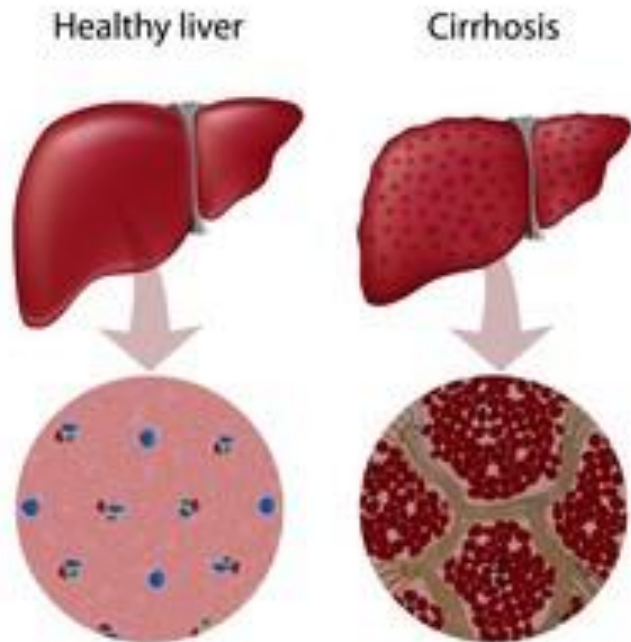
Responsabile della maggior parte delle morti per epatopatie

Fattori eziologici:

- Epatite alcolica
- epatiti virali
- NASH

Cirrosi epatica

- Risultato finale: fegato fibrotico, nodulare, con apporto ematico compromesso e funzione secretiva ridotta.
- L'occlusione dei canali biliari può provocare **ittero**.
- Complicanze possono essere **insufficienza epatica** e **carcinoma epatocellulare**



Insufficienza epatica

Quadro clinico che compare quando viene persa l'80-90% della capacità funzionale in seguito a distruzione del parenchima epatico.

- **forma acuta** quando la **distruzione degli epatociti avviene in maniera molto rapida**: intossicazioni da funghi, tossine batteriche (difterica), CCl_4 , alcuni farmaci, epatite virale fulminante.
- **forma cronica** che consegue alle epatopatie con **necrosi progressiva** (es. epatiti virali o alcoliche) e che culminano in cirrosi

Presenta elevata mortalità e per la sopravvivenza richiede generalmente il trapianto

Principali conseguenze della insufficienza epatica

- **Ipoproteinemia**, in particolare ipoalbuminemia, causata dalla ridotta attività di sintesi delle proteine plasmatiche → ridotta pressione oncotica → **edemi**
- **Alterazioni dell'emostasi** con possibili sanguinamenti, dovuta a ridotta produzione dei fattori della coagulazione
- **Ittero** da danno epatocitario o da ostacolo al deflusso della bile e accumulo di bilirubina
- Aumento del contenuto di NH_3 nel sangue (**iperammonemia**) a causa della ridotta attività ureo-sintetica degli epatociti danneggiati → **danni neuronali** con disturbi della trasmissione nervosa a carico del SNC e del sistema neuromuscolare, (**encefalopatia epatica**) che possono arrivare a indurre coma e morte

Prove di funzionalità epatica

Principali **dosaggi plasmatici** per individuare danno epatico:

- **Enzimi** sintetizzati dagli epatociti normalmente riversati nel sangue solo in piccole quantità il cui **aumento di concentrazione plasmatica** è proporzionale al danno epatico: es. **transaminasi (ALT)**
- **Proteine plasmatiche: riduzione della concentrazione plasmatica** in corso di danno epatocitario (**albumina, fibrinogeno, protrombina, lipoproteine**)
- **Bilirubina: l'incremento (iperbilirubinemia)** indica riduzione della **funzione escrettrice** del fegato.

Alterazioni epatiche possono essere confermate da

- **esame istologico** di biopsie prelevate con agoaspirazione
- **Fibroscan**

Ittero

Colorazione gialla della cute e delle sclere conseguente a iperbilirubinemia ($>2,5$ mg/dl) e deposito di bilirubina nei tessuti

Eziologia:

1. Eccessiva produzione di bilirubina
2. Ridotta captazione o coniugazione da parte dell'epatocita
3. Ridotta escrezione epatica
4. Ridotta secrezione biliare



Fisiopatologia dell'ittero

- Bilirubina non coniugata (BNC) e bilirubina coniugata (BC) possono diffondere dal sangue ai tessuti dell'organismo
- **Bilirubina non coniugata (BNC):** insolubile in acqua, è complessata con l'albumina e **non viene escreta con le urine.**

Una piccola quota di **BNC non complessata con albumina** può essere presente **nel plasma** e può **diffondere nei tessuti danneggiandoli**; questa quota può aumentare in corso di anemia emolitica.

Nella Malattia emolitica del neonato (MEN) l'accumulo cerebrale di BNC può provocare danni cerebrali al feto (ittero nucleare/Kernittero)

- **Bilirubina coniugata (BC):** idrosolubile. Un eccesso può essere eliminato con le urine.

Gli itteri

Itteri pre-epatici, causati da **aumento della concentrazione plasmatica di BNC, dovuto ad aumentata distruzione degli eritrociti (ittero emolitico)**.

Le cause di aumentata distruzione degli eritrociti, **anemie emolitiche**, possono essere ereditarie o acquisite

- Difetti di membrana: es sferocitosi ereditaria
- Difetti di enzimi: es. carenza di G6PD (favismo)
- Anemie da alloanticorpi: incompatibilità di gruppi sanguigni (es ABO e Rh)

Gli itteri

Itteri intra-epatici: causati da

- **danno agli epatociti**
 - processi infiammatori (**epatiti**),
 - **Cirrosi epatica**
 - tossici (avvelenamenti),
- deficit ereditario di enzimi coinvolti nel processo di coniugazione (**itteri ereditari**).

Il danno dell'epatocita riduce la captazione della BNC o la sua coniugazione con l'acido glucuronico.

La **BNC in eccesso** passa nel sangue, in parte si deposita nei tessuti ed in parte passa nelle urine che divengono pigmentate.

In funzione del tipo e della entità del danno si può verificare anche un incremento della BC nel plasma

Gli itteri

- **Ittero neonatale: immaturità del meccanismo epatico** di coniugazione ed escrezione della bile nel neonato fino a circa due settimane dalla nascita. **Lieve aumento transitorio della BNC** (ittero fisiologico neonatale).
- **Itteri ereditari:** deficit di enzimi (uridina difosfato-glucuronil transferasi: UDG_T), coinvolti nei processi di coniugazione epatica della bilirubina → aumento di BNC
- **Sindrome di Crigler-Najjar:** forme a diversa gravità
- **Sindrome di Gilbert:** benigna



Gli itteri

Itteri post-epatici: provocati da **ostacolo al transito della BC nelle vie biliari**

- **Ostruzione:** es calcoli della colecisti
- **Compressione:** es tumori del pancreas
- **Stenosi:** es colangite sclerosante

Nel plasma aumenta la concentrazione di BC

Colestasi

- **Condizioni patologiche che impediscono il normale flusso della bile nel sistema biliare**
- Provocata da ostruzione dei canali biliari per causa:
 - **intra-epatica:** cirrosi, colangiocarcinoma
 - **extra-epatica:** calcolosi biliare, tumori del pancreas
- Si presenta con **ittero**, prurito, malassorbimento intestinale, in particolare dei lipidi e delle vitamine liposolubili.
- Reperti di laboratorio caratteristici: **aumento della fosfatasi alcalina serica (ALP) e della γ -glutamil-transpeptidasi (GGT)** enzimi presenti sulle membrane apicali degli epatociti e delle cellule dei dotti biliari

Patologie del sistema biliare

- **Colelitiasi (calcolosi biliare):** formazione di concrezioni (**calcoli**) costituite da **colesterolo** che viene normalmente mantenuto in sospensione dai sali biliari;
- **Manifestazione patologica molto diffusa della colecisti e delle vie biliari.**
- Spesso asintomatica poiché calcoli di grandi dimensioni più difficilmente entrano nel dotto cistico e nel coledoco ostruendoli.
- Principali fattori favorenti la colelitiasi, che possono portare al limite di solubilità del colesterolo:
 - **Eccessiva secrezione di colesterolo con la bile** (obesità, gravidanza, rapida perdita di peso, iperlipidemie)
 - **Ridotta produzione di Sali biliari** → ridotta solubilizzazione del colesterolo

Patologie della colecisti

- **Colecistite acuta: processo infiammatorio acuto della colecisti, generalmente per presenza di calcoli** che ostruendo l'efflusso della bile provocano irritazione e flogosi. Può complicarsi con infezione batterica. **Principale causa di colecistectomia**
- **Tumori maligni: carcinomi**
 - **Carcinoma della colecisti:** sopravvivenza a 5 anni molto bassa. Calcoli presenti nel 60-90% dei pazienti; possono avere un ruolo i derivati cancerogeni degli acidi biliari.
 - **Carcinoma dei dotti biliari extraepatici:** bassissima sopravvivenza. Associato a calcoli, infezioni, malattie infiammatorie croniche dell'intestino (IBD).