

CASO CLINICO

F, 67 aa

da circa 3 mesi dolori addominali ingravescenti

associati a:

- anoressia,*
- progressivo calo ponderale,*
- astenia,*
- dispnea (da sforzo)*
- stipsi ostinata*

Anamnesi patologica remota:

- Epatopatia cronica HCV-relata (HCV noto sin dal 2000); trattata con terapia antivirale (PEG-IFN+RIBA);
- Diabete mellito tipo 2 (dal 2007) trattato inizialmente con ipoglicemizzanti orali e da pochi mesi con insulina;
- Maggio 2016: mastectomia radicale dx per Ca. duttale infiltrante G3 e successiva chemio + radioterapia;
- Da Gennaio a Giugno 2017 effettuato trattamento con Arimidex ed Erceptin.

*Per la sintomatologia di cui la
paziente soffre da alcuni mesi, il
Medico curante richiede ricovero in
ambiente internistico (Ospedale di
Pozzuoli)...*

... all' Ospedale di Pozzuoli...

➤ **Esami di Laboratorio:** Hb 14 g/L

PLT 291 m/mmc

PT 85%

Creatinina 1.07 mg/dl (vn <

1.2)

Na 134 mmol/L

K 4.1 mmol/L

GOT 39 U/L (vn < 32)

GPT 22 U/L (vn < 31)

T Bil 0.87 mg/dl

gGT 57 U/L (vn < 50)

Colest tot 148 mg/dl

Proteine tot 9.0 g/L

VES 69 mm

Fibrinogeno 442 mg/dl

Acido urico 10.3 mg/dl

➤ Esame obiettivo:

Cute indenne

Mucose idratate

Non edemi declivi

Respiro eupnoico a riposo ($\text{SaO}_2 = 96\%$ in AA)

MV ridotto alle basi, non broncospasmo, non rumori aggiunti

T1 T2 normotrasmessi, successione ritmica, non soffi cardiaci

Addome teso, trattabile, ottusità declive alla percussione

➤ *Ecografia addome:*

... all' Ospedale di Pozzuoli...

“Fegato in sede, volumetricamente nei limiti della norma. L' ecostruttura parenchimale è finemente disomogenea. Non si apprezzano lesioni focali. La colecisti è in sede, distesa, senza calcoli nel suo contesto. Le vie biliari intra ed extra epatiche non sono ectasiche. L' asse splenoportale è di calibro regolare. Pancreas regolare per forma ed ecostruttura. Milza nei limiti. Reni in sede di dimensioni, volumetricamente nei limiti della norma. Il parenchima renale mostra ecogenicità e spessore nella norma. Non si apprezzano formazioni espansive a carico delle logge renali. Vescica in sede vuota.”

“Si segnala la presenza di abbondante versamento ascitico in cavità addominale che si estende sino allo scavo pelvico”.

Quali ipotesi diagnostiche?

1. Scompenso ascitico in corso di cirrosi epatica
2. Scompenso cardiaco
3. Carcinosi peritoneale (da HCC su cirrosi, da recidiva di carcinoma mammario, da neoplasia di altra origine, ad es. ovarica...)
4. Peritonite tubercolare
5. Peritonite da piogeni
6. Sindrome nefrosica con ipoalbuminemia
7. Ascite pancreatica

Che cosa avreste fatto?

1. Ecocardiogramma
2. Paracentesi esplorativa
3. PET
4. TAC total body
5. Valutazione della risposta alla terapia diuretica
6. altro

che cosa è stato fatto...

➤ *Ecocardiogramma:*

“Atrio sinistro nei limiti. Lieve insufficienza mitralica. Ventricolo sinistro di normali dimensioni cavitare, spessori parietali, cinesi globale e regionale. Valvola aortica nei limiti. Sezioni destre nella norma”.

che cosa è stato fatto...

➤ *Paracentesi esplorativa:*

“Negativa la ricerca di cellule maligne. Presenza di cellule mesoteliali reattive, elementi infiammatori ed emazie”.

che cosa è stato fatto...

➤ **PET:**

“Non aree di aumentato, patologico iperaccumulo del radiofarmaco a carico dei distretti anatomici esaminati.

Quadro PET nei limiti della norma”.

... all' Ospedale di Pozzuoli...

La paziente continua a lamentare dolori addominali (tipo crampiforme), associati ad anoressia, calo ponderale, astenia, dispnea (al minimo sforzo) e stipsi ingravescente.

Lamenta inoltre lombalgia...

Ulteriori accertamenti effettuati

➤ *RX torace:*

“Obliterazione del seno costo frenico sinistro per verosimile modesto versamento pleurico.

Ipoespanso il destro.

Non si evidenziano lesioni infiltrative del parenchima polmonare.

OCV nei limiti”.

Ulteriori accertamenti effettuati

➤ *Scintigrafia ossea:*

“L' esame sistemico dello scheletro non ha evidenziato aree di iperaccumulo del radiocomposto di significato patologico per lesioni di tipo secondario”.

Alla luce degli accertamenti effettuati, quali le ipotesi diagnostiche?

1. Scompenso ascitico in corso di cirrosi epatica

2. Scompenso cardiaco

3. Carcinoma

recidiva

alt

4. Peritonite

5. Peritonite

6. Sindrome nefrosica con ipoalbuminemia

7. Ascite pancreatica

E' cambiato il vostro orientamento diagnostico?

di

Diagnosi di dimissione (13/08/17):

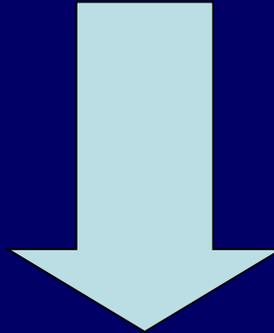
“Cirrosi epatica HCV correlata in fase di ritenzione idrosalina in paziente già sottoposta a mastectomia per K mammario. Diabete mellito tipo 2”.

Terapia alla dimissione:

Viene impostata terapia diuretica e viene consigliata dieta iposodica, con monitoraggio quotidiano del peso corporeo.

La paziente rientra al domicilio...

...la sintomatologia persiste...



Giunge alla nostra
osservazione

Settembre 2017: ingresso in Reparto

➤ *Terapia domiciliare:*

Lasix forte ¼ cp/dì

Kanrenol 100 mg 1 cp/dì

Lansoprazolo 30 mg 1 cp/dì

Inderal 40 mg ¼ cp/dì

Lattulosio sciroppo 2 cucch. x 2/dì

Terapia insulinica

Paracetamolo+codeina 2 cp x 3/dì
(per dolore addominale)

➤ *Esame obiettivo addominale:*

Ottusità declive alla percussione, come da versamento ascitico.

Alla palpazione riscontro di “cordoni” solidi in mesogastrio e ai quadranti inferiori.

Settembre 2017: ingresso in Reparto

➤ *Obiettività addominale:*

Addome dolente alla palpazione in tutti i quadranti, peristalsi scarsa, alvo non canalizzato alle feci, scarsamente canalizzato ai gas.

Settembre 2017: ingresso in Reparto

➤ *Rx addome diretto:*

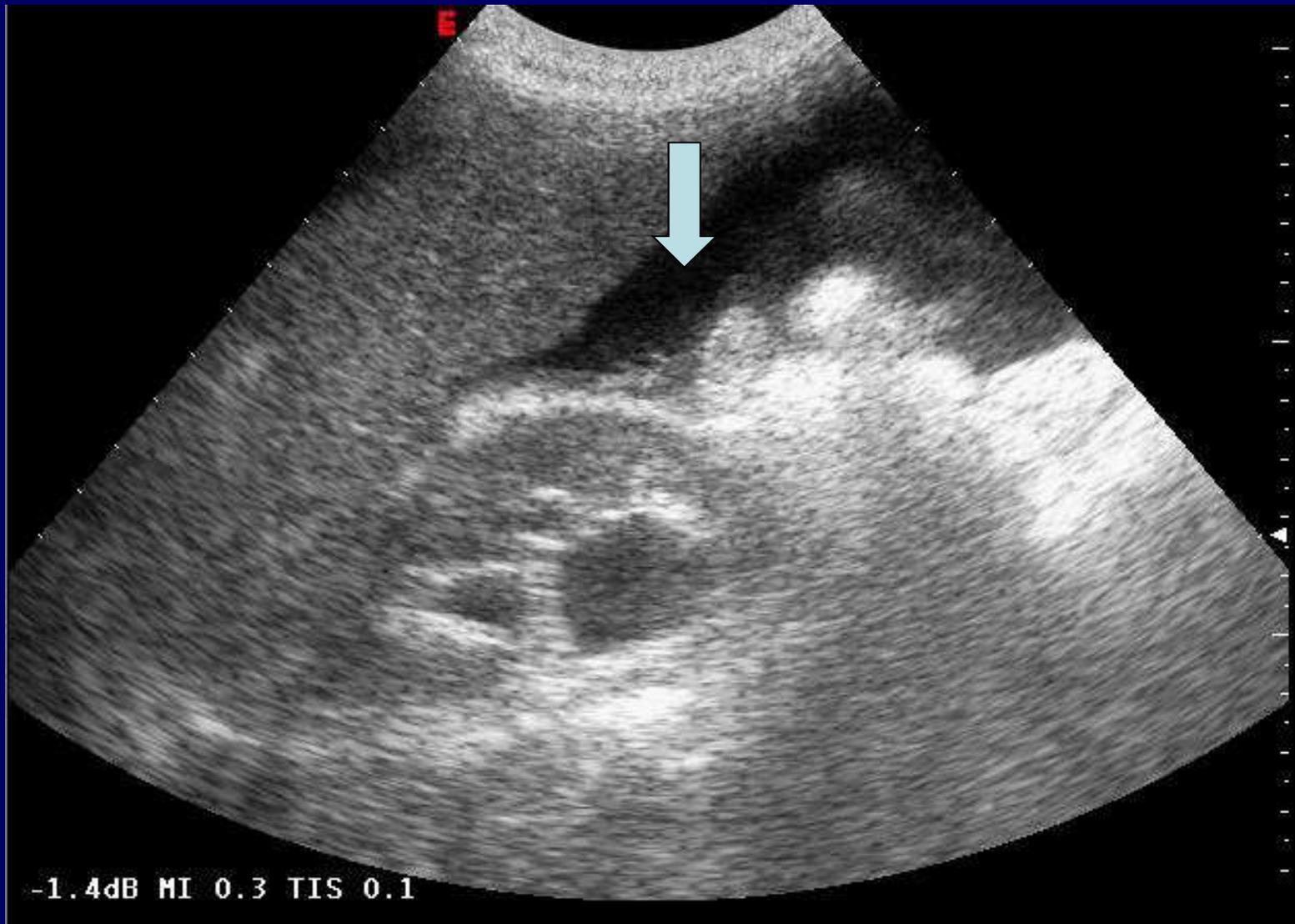
“Non immagini di abnorme distensione gassosa di anse intestinali o di livelli idroaerei in ortostatismo. Presenza di coprostasi a livello del colon discendente e del sigma. Diffuso velamento addominale riferibile a versamento ascitico. Non segni di gas libero in cavità peritoneale. Gas e feci in ampolla rettale.

➤ *Ecografia addominale:*

“Fegato di dimensioni nella norma, a profili regolari ed ecostruttura omogenea, senza lesioni focali. VB intra ed extra epatiche non dilatate. Pancreas e milza nella norma. Reni in sede, di dimensioni e struttura nella norma, con parenchima conservato e senza calcoli. Bilateralmente idronefrosi di I grado.

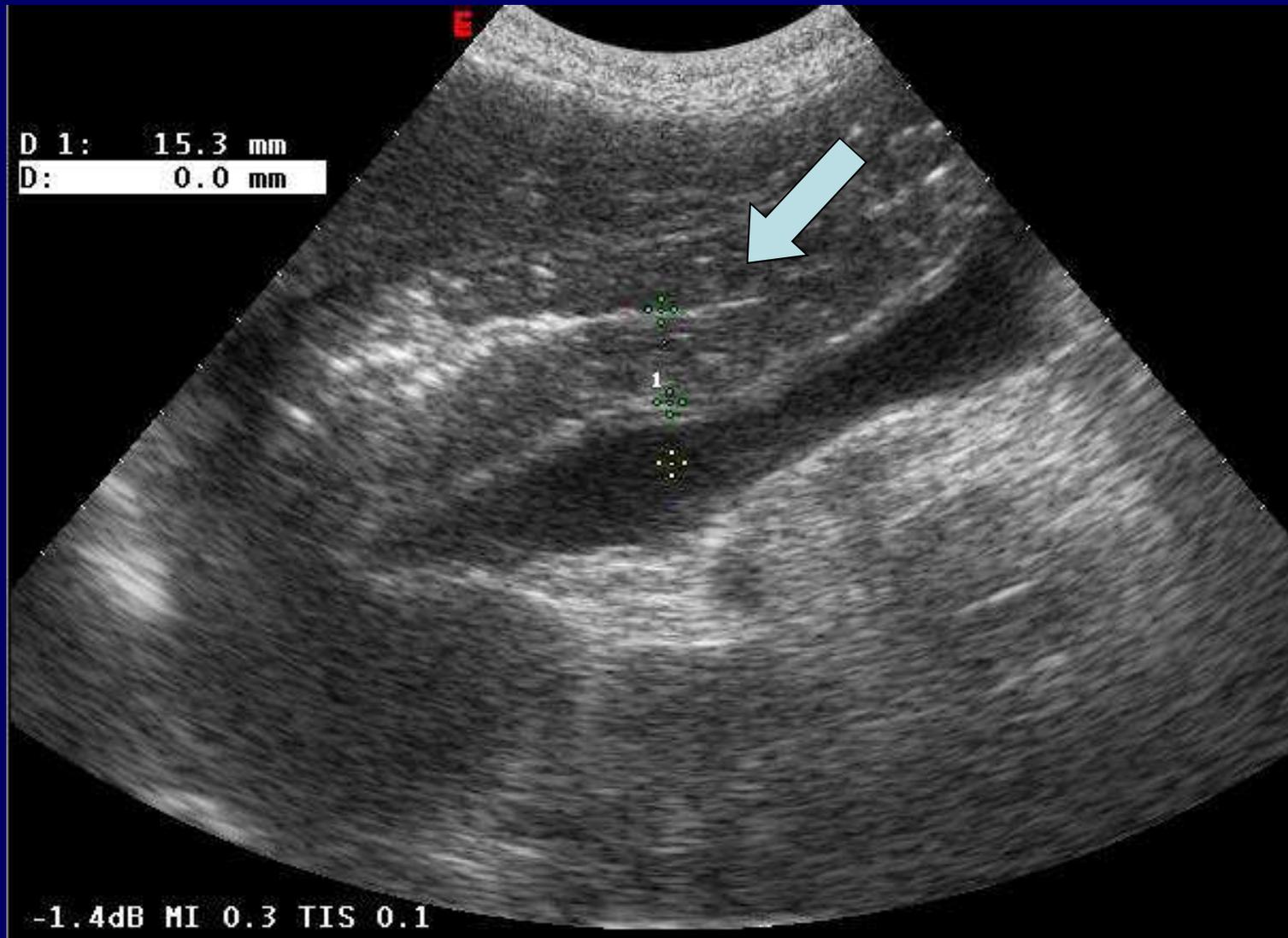
Discreto versamento ascitico. Utero dismorfico con ecostruttura disomogenea di incerta interpretazione (processo proliferativo? Esiti di fibromiomas?). In sede pelvica si osservano grossolani gettoni solidi peritoneali (il maggiore di 30x18 mm). Annessi non chiaramente identificabili”.

Immagine ecografica



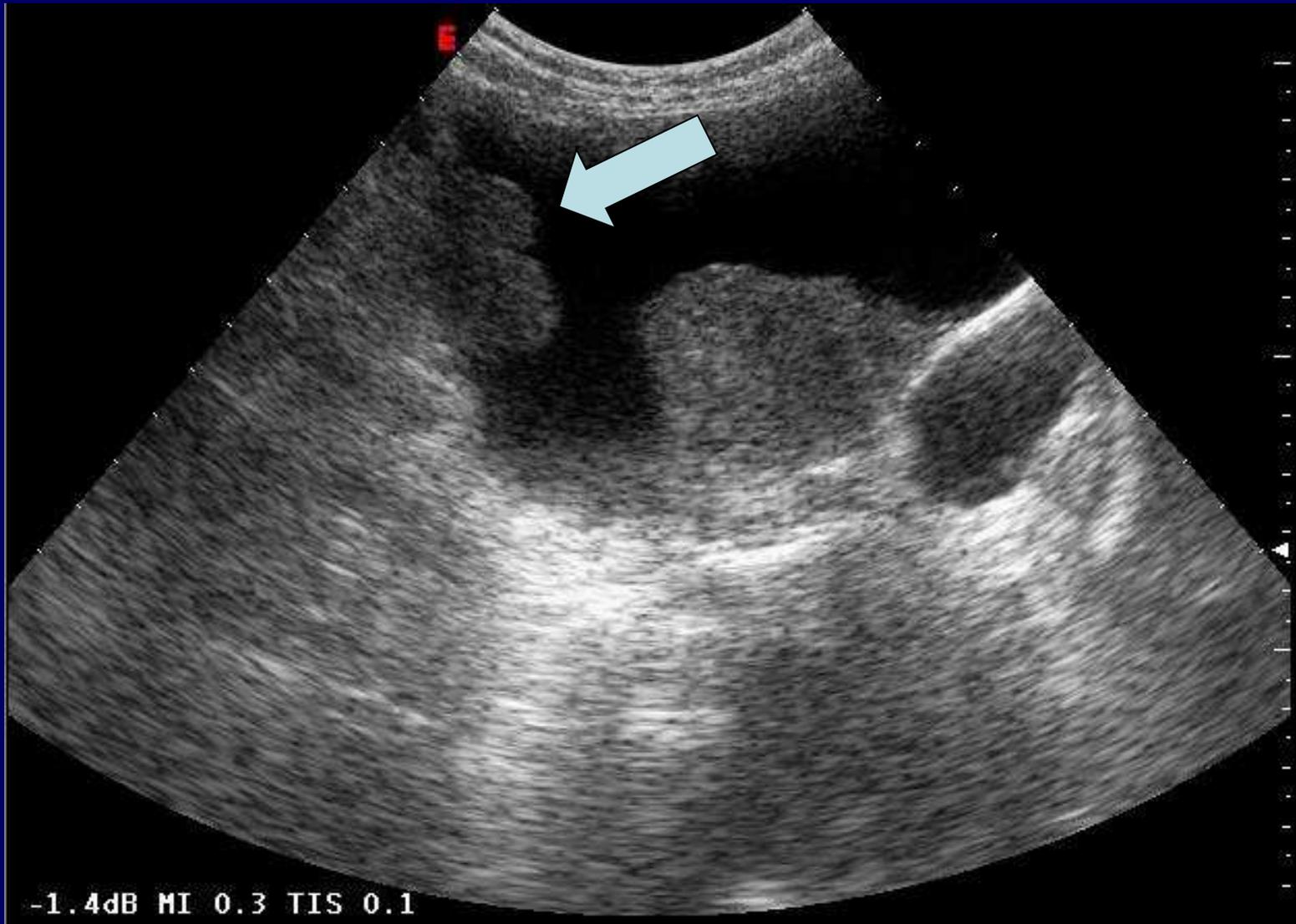
Versamento ascitico

Immagine ecografica



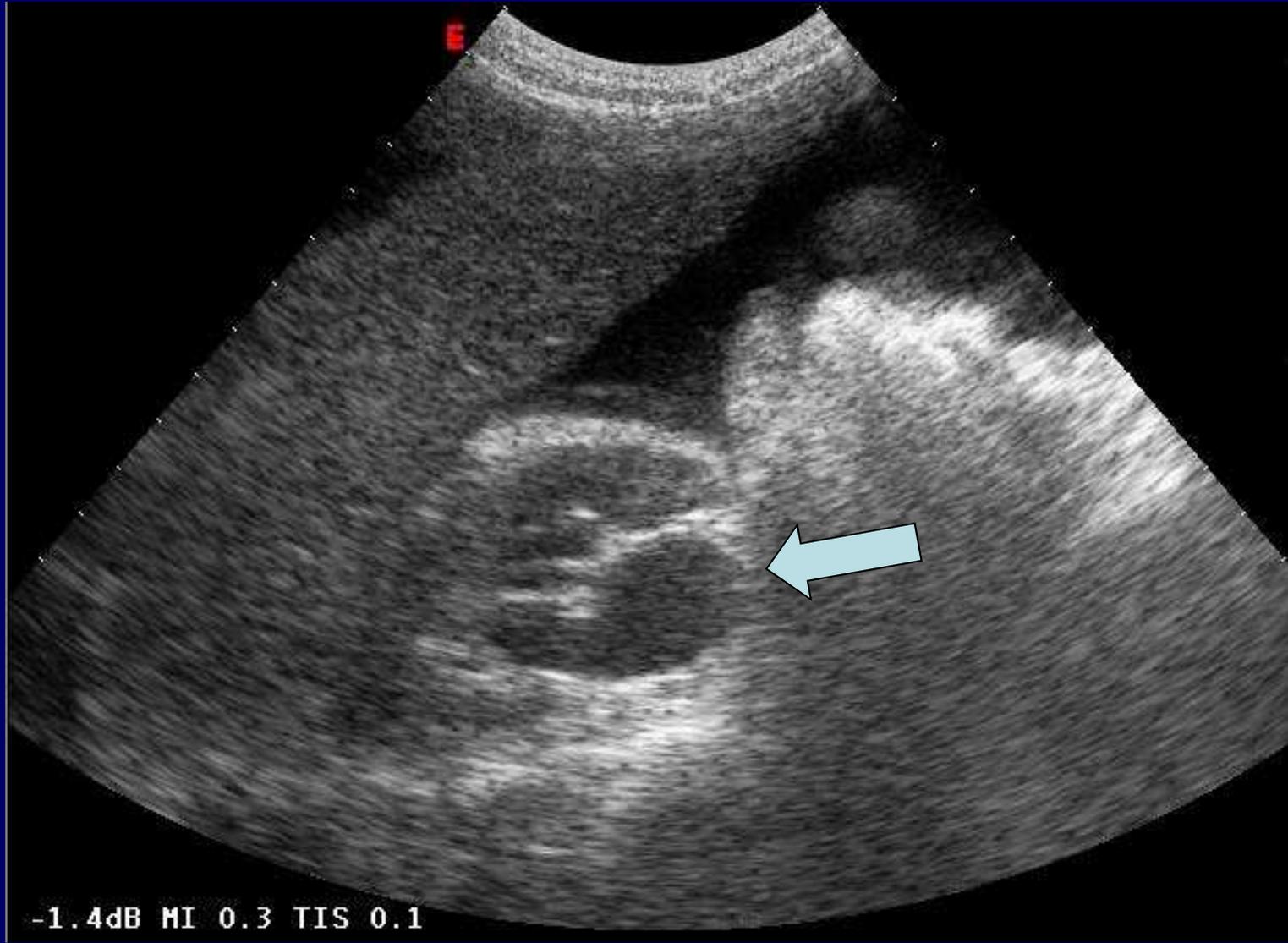
Ansa intestinale. Versamento ascitico

Immagine ecografica



Gettone solido peritoneale. Versamento ascitico

Immagine ecografiche



Idronefrosi di I grado. Versamento ascitico

➤ Esami di laboratorio:

WBC 7830/mmc

Hb 13.2 g/L

PLT 236 m/microl

PT 83%

Creatinina 1.12 mg/dl (vn < 1.2)

Na 136 mmol/L

K 4.6 mmol/L

GOT 39 U/L (vn < 32)

GPT 22 U/L (vn < 31)

T Bil 0.9 mg/dl

gGT 57 U/L (vn < 50)

Fosfatasi alcalina 188 U/L

Colest tot 183 mg/dl

Proteine tot 9.0 g/L

Albumina 62%

VES 69 mm

Fibrinogeno 442 mg/dl

Acido urico 10.4 mg/dl

AFP 4 ng/ml

CEA 2.1 ng/ml

CA 19.9 21 U/ml

CA 15-3 22 U/ml

CA 125 104 U/ml

Che cosa avreste fatto?

1. Ripetizione PET
2. EnteroTC
3. Colonscopia
4. EGDS
5. Ecografia pelvica TV
6. Paracentesi esplorativa per ripetizione citologico
7. altro

Che cosa è stato fatto...

➤ **EnterotC con mdc e.v.:**

“Buona distensione delle anse intestinali del tenue da parte della soluzione elettrolitica. Non si apprezzano alterazioni delle pareti intestinali del tenue.

Addensamento del tessuto adiposo mesenteriale e diffuso ispessimento dei foglietti peritoneali in assenza di evidenti gettoni solidi. Si associa abbondante quota di liquido libero che si distribuisce in sede addomino-pelvica.

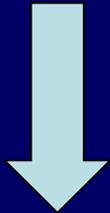
Fegato con caratteristiche compatibili con epatopatia cronica evoluta. Nei limiti i restanti organi parenchimatosi addominali.

A livello della pelvi si rileva aspetto disomogeneo e a margini irregolari dell' annesso di destra”.

Che cosa è stato fatto...

➤ **Paracentesi esplorativa:**

...in attesa del risultato...



➤ **Ecografia pelvica TV:**

“Utero in asse di dimensioni e morfologia regolari. Rima endometriale sottile e lineare. Ovaia entrambe visualizzate, in sede, di volume e morfologia nel complesso normali, con aspetto omogeneo. Le ovaia appaiono tuttavia strettamente adese alla parete laterale della pelvi. Si segnala inoltre un ispessimento del peritoneo parietale. Versamento pelvico”.

Esame chimico-fisico del liquido ascitico

Esame citochimico: Aspetto.....lievemente torbido
Colore.....giallo oro
Proteine.....5180 mg/dl
Coagulazione.....assente

Conta leucociti: Globuli bianchi.....630/mmc
Linfociti.....40%
Neutrofili.....15%
Eosinofili.....0%
Basofili.....0%
Mono-macrofagi.....45%

Per la caratterizzazione del liquido ascitico (distinzione tra essudato e **trasudato**) si utilizza il **gradiente tra albumina sierica e ascitica (serum-ascites albumin gradient, SAAG)**.

Il gradiente è direttamente proporzionale alla pressione portale:

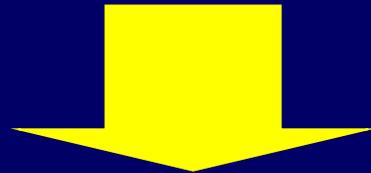
SAAG \geq 1.1 (gradiente elevato): indica ascite da ipertensione portale non complicata (DD: cirrosi, Budd-Chiari, cardiopatia congestizia, pericardite costrittiva,...).

SAAG $<$ 1.1 (gradiente basso): ascite NON correlata ad ipertensione portale (**cercare altre cause!**).

...nella nostra paziente...

Esame citochimico: Aspetto.....lievemente torbido
Colore.....giallo oro
Proteine.....5180 mg/dl
Coagulazione.....assente

Agli esami ematici: Proteine tot 9.0 g/L }
Albumina 62% } = 5.58 g/dl



SAAG = 1.07

Esame citologico del liquido ascitico

“Quadro citologico indicativo di carcinoma morfologicamente compatibile con origine mammaria”.

ASCITE

References

Clinical Practice Guidelines



EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis

European Association for the Study of the Liver¹

AASLD PRACTICE GUIDELINES

Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update

Bruce A. Runyon

DEFINIZIONE

L' ascite è definita come l' eccessivo accumulo di liquido nella cavità peritoneale, oltre il normale volume massimo di 25 mL.

DIAGNOSI

- **ANAMNESI**
- **ESAME OBIETTIVO:** addome e fianchi globosi, segno del frotto, *shifting dullness* (ottusità) alla percussione.
- **ECOGRAFIA ADDOMINALE:** è il gold standard (l' esame più utile e meno invasivo). E' utile anche nel confermare la diagnosi in caso di versamenti piccoli (a partire da 100 mL e 100-200 mL nel cavo del Morrison e in quello pelvico) e nei pazienti obesi.
- **PARACENTESI ADDOMINALE** (esplorativa ed evacuativa)

DIAGNOSTICARE LA CAUSA (1)

- ANAMNESI
- ESAME OBIETTIVO
- ECOGRAFIA ADDOMINALE
- **PARACENTESI ADDOMINALE:** è l' esame più rapido e più vantaggioso per diagnosticare la causa di ascite

Cirrhosis
Alcoholic hepatitis
Heart failure
Cancer (peritoneal carcinomatosis, massive liver metastases, etc)
Mixed ascites, i. e., cirrhosis plus another cause for ascites
Pancreatitis
Nephrotic syndrome
Tuberculous peritonitis
Acute liver failure
Budd-Chiari syndrome
Sinusoidal obstruction syndrome
Postoperative lymphatic leak
Myxedema

DIAGNOSTICARE LA CAUSA (2)

Infectious	Miscellaneous
Amebiasis	Abdominal pregnancy
Ascariasis	Crohn's disease
Brucellosis	Endometriosis
Chlamydia peritonitis	Gaucher's disease
Complications related to HIV infection	Lymphangioliomyomatosis
Pelvic inflammatory disease	Myxedema
Pseudomembranous colitis	Nephrotic syndrome (in children, adults with nephrotic syndrome and ascites usually have another cause such as cirrhosis)
Salmonellosis	Operative lymphatic tear or ureteral injury
Whipple's disease	Ovarian hyperstimulation syndrome
Hematologic	POEMS syndrome
Amyloidosis	Systemic lupus erythematosus
Castleman's syndrome	Ventriculoperitoneal shunt
Extramedullary hematopoiesis	
Hemophagocytic syndrome	
Histiocytosis X	
Leukemia	
Lymphoma	
Mastocytosis	
Multiple myeloma	

PARACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO (1)

- E' un esame che dovrebbe essere effettuato durante l' **iter diagnostico** del paziente con ascite.
- E' una procedura sicura e con una **incidenza molto bassa di complicanze gravi** (circa l' 1%)
- Le coagulopatie non sono una controindicazione ad effettuare una paracentesi diagnostica.
- Non vi sono dati evidenti riguardo a valori dei parametri della coagulazione oltre a quali la paracentesi non debba essere effettuata.
- **L' ecografia** è utile per localizzare il liquido e visualizzare le strutture da evitare durante la procedura.

Indicazioni all'esecuzione della paracentesi addominale:

1. La paracentesi addominale e l'analisi del liquido ascitico dovrebbero essere effettuate in pazienti in regime di ricovero e in regime ambulatoriale che presentano ascite clinicamente evidente e di nuova insorgenza (classe I, livello C).

2. Poiché il sanguinamento è un evento relativamente poco frequente, non vi è indicazione all'utilizzo routinario di plasma fresco congelato o concentrati piastrinici in profilassi prima della paracentesi (classe III, livello C).

PARACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO (2)

• ANALISI FISICA DEL LIQUIDO ASCITICO:

- il liquido di un' ascite non complicata è **trasparente**
- la presenza di **sangue** durante una procedura non traumatica è indicativa di ascite maligna
- un liquido **lattescente** è indicativo di ascite chilosa

• ANALISI CHIMICA DEL LIQUIDO ASCITICO:

- nel sospetto di un' ascite non complicata si effettuano solo i test di screening.
- le proteine totali del liquido e in particolare il gradiente siero-ascite di albumina (**SAAG**) sono gli esami più utili nel determinare l' eziologia dell' ascite.

Routine	Optional	Unusual	Unhelpful
Cell count and differential	Culture in blood culture bottles	AFB smear and culture	pH
Albumin	Glucose	Cytology	Lactate
Total protein	Lactate dehydrogenase	Triglyceride	Cholesterol
	Amylase	Bilirubin	Fibronectin
	Gram's stain		Glycosaminoglycans

Abbreviation: AFB, acid-fast bacteria. *Adapted from Runyon.¹⁷ Reprinted with permission from W.B. Saunders.

Ascitic fluid laboratory data (Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Hepatology 2009;49(6):2087-107)

Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Hepatology 2009;49(6):2087-107

PARACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO (3)

- il valore di **1.1 g/dl del SAAG** è il cut-off per identificare se l'ascite è secondaria a una patologia epatica
- se il **SAAG** è ≥ 1.1 g/dL si può affermare che il paziente soffre di ipertensione portale con una certezza del 97%.

High albumin gradient (SAAG ≥ 1.1 g/dL)
Cirrhosis
Alcoholic hepatitis
Heart failure
Massive hepatic metastases
Heart failure/constrictive pericarditis
Budd-Chiari syndrome
Low albumin gradient (SAAG < 1.1 g/dL)
Peritoneal carcinomatosis
Peritoneal tuberculosis
Pancreatitis
Serositis
Nephrotic syndrome

Classification of ascites by serum-ascites albumin gradient (Runyon BA. www.uptodate.com)

Runyon BA, AASLD Practice Guidelines Committee. Hepatology 2009;49(6):2087-107

European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

PARACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO (5)

Indicazioni all'esecuzione della paracentesi addominale:

3. Le prime indagini di laboratorio sul liquido ascitico comprendono la conta cellulare e differenziale del liquido ascitico, la concentrazione totale di proteine e il SAAG (classe I, livello B).
4. Se vi è il sospetto di ascite infetta, dovrebbero essere effettuate delle colture (in flaconi contenenti colture di sangue) del liquido ascitico al letto del paziente prima di iniziare una terapia antibiotica (classe I, livello B).
5. Possono essere effettuati altri studi sul liquido ascitico sulla base della probabilità pre-test di malattia (classe IIa, livello C).
6. Il dosaggio sierico di CA125 non è utile ai fini della diagnosi differenziale di ascite. Il suo utilizzo non è indicato in alcun tipo di ascite (classe III, livello B).

L' ASCITE DOVUTA A CIRROSI

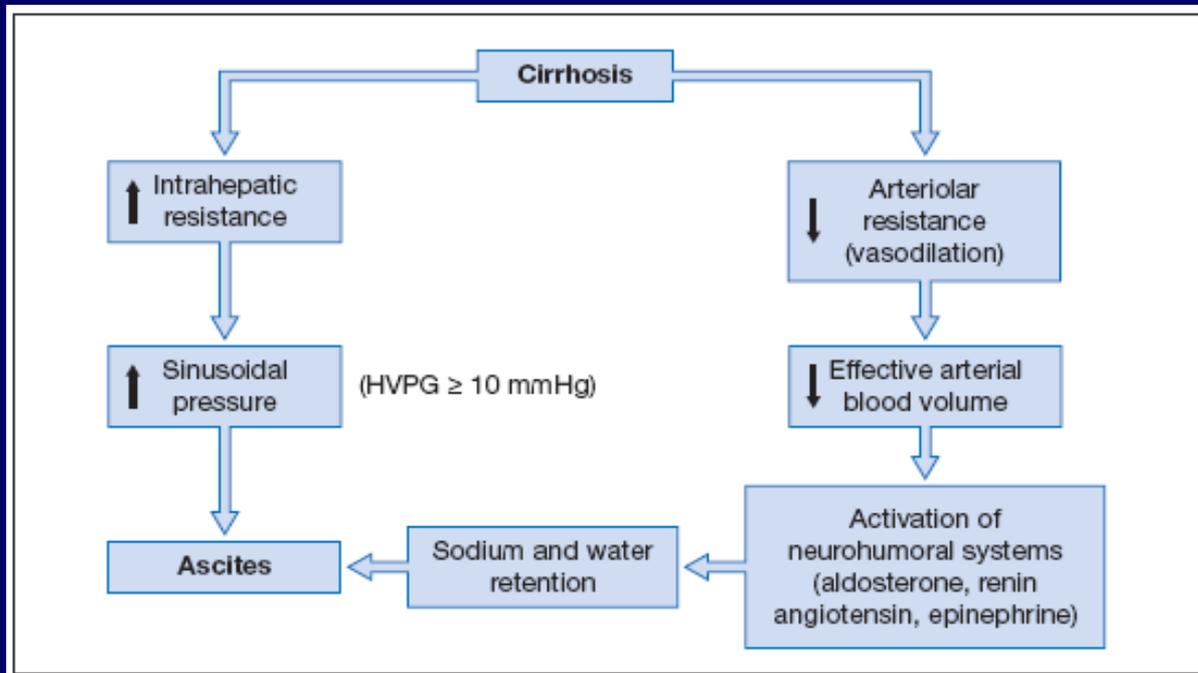
EPIDEMIOLOGIA

- Circa il **75%** dei pazienti con ascite in Europa e negli USA presenta **cirrosi**
- Al momento della diagnosi, l'ascite è presente **nel 20-60%** dei pazienti con cirrosi
- Circa il **60%** dei pazienti con una cirrosi compensata sviluppa ascite entro 10 anni
- Lo sviluppo dell'ascite è associato a una prognosi infausta (la mortalità è circa del **40%** a 1 anno e del **50%** a 2 anni)
- L'ascite si sviluppa solo in seguito all'instaurarsi di **ipertensione portale**.

PATOGENESI

L'ascite cirrotica si sviluppa a causa di:

- **Iperensione sinusoidale** che deriva dal blocco del ritorno venoso epatico secondario alla presenza di noduli rigenerativi e di fibrosi. Il gradiente pressorio venoso epatico (HVPG) minimo necessario allo sviluppo di ascite è di 12 mmHg.
- **Ritenzione di sodio** secondaria a vasodilatazione arteriolare splancnica e sistemica, con conseguente espansione del volume plasmatico (*che tuttavia provoca una contestuale riduzione del volume ematico arterioso efficace e attivazione dei sistemi neuro-ormonali*).



GRADING

GRADO DI ASCITE	DEFINIZIONE
Grado 1	Ascite lieve, individuabile solo tramite indagine ecografica
Grado 2	Ascite moderata, evidenziabile all'esame obiettivo come una modica distensione simmetrica dell'addome
Grado 3	Ascite severa e grossolana, con marcata distensione addominale

Grading of ascites. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

GESTIONE DELL' ASCITE CIRROTICA NON COMPLICATA

L' ascite non complicata e' caratterizzata dall' assenza di:

- ascite refrattaria
- peritonite batterica spontanea (SBP)
- iponatriemia
- sindrome epatorenale (HRS)

GRADO DI ASCITE	DEFINIZIONE	Trattamento
Grado 1	Ascite lieve, individuabile solo tramite indagine ecografica	Nessun trattamento
Grado 2	Ascite moderata, evidenziabile all'esame obiettivo come una modica distensione simmetrica dell'addome	Restrizione sodica e diuretici
Grado 3	Ascite severa e grossolana, con marcata distensione addominale	Paracentesi con rimozione di grandi volumi e a seguire restrizione sodica e diuretici (a meno che il paziente non abbia ascite refrattaria).

Ascite moderata (grado 2)

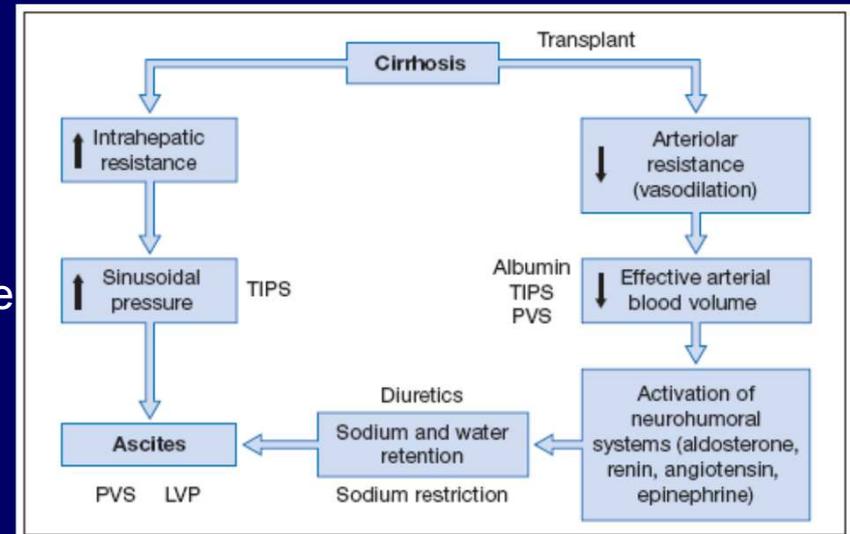
Il trattamento mira al raggiungimento di un bilancio negativo del sodio, che puo' essere ottenuto tramite:

1 . Restrizione dell' assunzione di sodio con la dieta:

Indicazioni: una restrizione moderata nell'assunzione di sale (80-120 mmol/die, che corrispondono a 4-6.9 g/die) e' una componente importante della gestione dell'ascite (livello B1).

Cio' corrisponde a una dieta senza aggiunta di sale e priva di pasti preconfezionati.

Non sono presenti dati sufficienti per raccomandare il riposo a letto e la restrizione di liquidi (in pazienti con funzionalita' renale normale) come parte del trattamento dell'ascite.



Different treatments of ascites placed in the context of its pathophysiology (Guadalupe Garcia-Tsao. *Zakim and Boyer's Hepatology. Fifth Edition, 2006*)

Ascite moderata (grado 2)

2. Somministrazione di diuretici: la ritenzione renale di sodio in pazienti con cirrosi e ascite e' dovuta principalmente a un incremento del riassorbimento tubulare prossimale e distale (dovuto all' **iperaldosteronismo**).

I pazienti con un primo episodio di ascite dovrebbero essere trattati solo con antagonisti dell' aldosterone.

I pazienti con ricorrenti episodi di ascite dovrebbero essere trattati con antagonisti dell' aldosterone associati a diuretici dell' ansa (furosemide).

COMPLICANZE DELLA TERAPIA DIURETICA:

- **Insufficienza renale:** secondaria a riduzione del volume ematico arterioso efficace
- **Encefalopatia porto-sistemica**
- **Alterazioni elettrolitiche:** iponatriemia, ipokaliemia e iperkaliemia (quest' ultima dovuta all' effetto degli antagonisti dell' aldosterone)
- **Ginecomastia**
- **Crampi muscolari:** associati alla terapia antialdosteronica, che ha un effetto antiandrogenico

Ascite moderata (grado 2)

Indicazioni

Nei pazienti che presentano il primo episodio di ascite di grado 2 (ascite moderata) dovrebbe essere iniziata una terapia con solo un **antagonista dell'aldosterone** come lo spironolattone, iniziando con un dosaggio di 100 mg/die e aumentando gradualmente la dose di 100 mg ogni 7 giorni se non c'è risposta, fino a un massimo di 400 mg/die (livello 1A).

Nei pazienti in cui nonostante l'antialdosteronico non si ottiene una risposta efficace, intesa come riduzione del peso corporeo di almeno 2 kg/settimana, o in pazienti che sviluppano iperkaliemia, si dovrebbe aggiungere alla terapia la **furosemide**, partendo da una dose di 40 mg/die e con la possibilità di aumentare di 40 mg alla volta fino alla dose massima di 160 mg/die (livello 1A).

I pazienti devono effettuare frequenti controlli clinici e biochimici, soprattutto durante il primo mese di trattamento (livello 1A).

La massima perdita di peso indicata durante la terapia diuretica dovrebbe essere di 0,5 kg/die nei pazienti senza edema e di 1 kg/die nei pazienti con edema (livello A1).

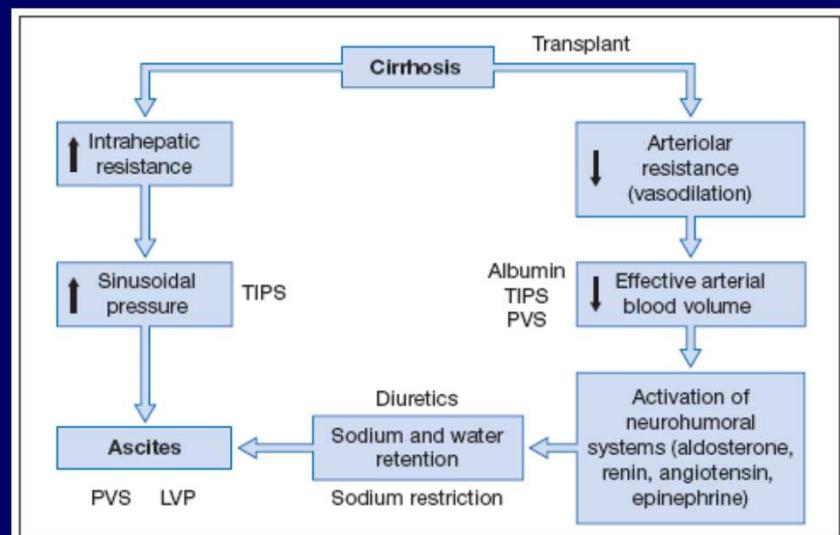
Ascite moderata (grado 2)

L'obiettivo del trattamento a lungo termine è mantenere i **pazienti liberi da ascite con la minima dose di diuretico**, perciò, a risoluzione quasi completa dell'ascite, la dose di diuretico deve essere ridotta e successivamente sospesa, ove possibile (livello B1).

Bisogna prestare attenzione quando si inizia una terapia diuretica in pazienti con insufficienza renale, iponatriemia o alterazioni della concentrazione plasmatica del potassio.

Il potassio sierico deve essere corretto prima dell'inizio della terapia diuretica.

I diuretici sono generalmente controindicati nei pazienti con encefalopatia epatica (livello B1).



Different treatments of ascites placed in the context of its pathophysiology (Guadalupe Garcia-Tsao. *Zakim and Boyer's Hepatology, Fifth Edition, 2006*)

Tutti i diuretici andrebbero sospesi se compare iponatriemia severa ($\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/L}$), insufficienza renale, peggioramento dell'encefalopatia epatica o crampi muscolari (livello B1).

La furosemide dovrebbe essere interrotta se compare ipokaliemia ($\text{K}^+ < 3 \text{ mmol/L}$), mentre l'aldosterone va sospeso se compare iperkaliemia ($\text{K}^+ > 5-6 \text{ mmol/L}$).

Ascite severa (grado 3)

1. **Paracentesi evacuativa (Large volume paracentesis – LVP):** è il trattamento di scelta per l'ascite di grado 3 (severa). La rimozione di grandi volumi di liquido ascitico è associata a un'importante riduzione del volume efficace (insufficienza circolatoria post-paracentesi, PPCD).

La **PPCD** è definita come un significativo aumento nell'attività della renina plasmatica (PRA) 6 giorni dopo la LVP. L'insorgenza della PPCD è associata a una più rapida recidiva di ascite, allo sviluppo di insufficienza renale e a una più elevata mortalità.

La PPCD va prevenuta tramite la somministrazione di albumina o, per LVP < 5 L, di plasma expanders.

1. **Restrizione sodica**
2. **Somministrazione di diuretici**

Ascite severa (grado 3)

Indicazioni:

La LVP è la prima opzione terapeutica nei pazienti con ascite severa (livello A1) e andrebbe eseguita in una unica sessione (livello A1).

La LVP andrebbe eseguita contemporaneamente alla somministrazione di albumina (8g per ogni L di liquido ascitico rimosso) per prevenire la insufficienza circolatoria post-paracentesi.

Nei pazienti sottoposti a LVP maggiori di 5 L, l'utilizzo di plasma expanders al posto dell'albumina non è consigliato in quanto meno efficace nella prevenzione della PPCD.

Nei pazienti sottoposti a LVP inferiori a 5 L, il rischio di sviluppare una PPCD è più basso ma è comunque raccomandato l'utilizzo di albumina visto che ci sono ancora dubbi riguardo all'utilizzo alternativo dei plasma expanders (livello B1).

Dopo una LVP i pazienti dovrebbero ricevere almeno una minima dose di diuretico necessaria a prevenire la riformazione dell'ascite (livello A1).

Ascite refrattaria

L'ascite refrattaria è un'ascite che non può essere ridotta con terapia medica o la cui recidiva precoce (per esempio dopo LVP) non può essere prevenuta per mezzo di una terapia medica adeguata.

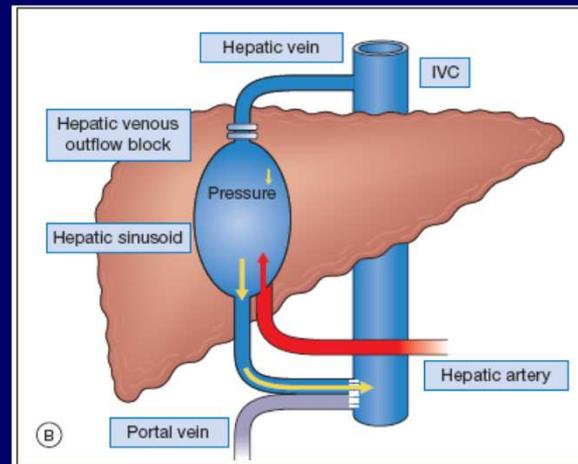
Diuretic-resistant ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of a lack of response to sodium restriction and diuretic treatment
Diuretic-intractable ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of the development of diuretic-induced complications that preclude the use of an effective diuretic dosage
Requisites	
1. Treatment duration	Patients must be on intensive diuretic therapy (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) for at least 1 week and on a salt-restricted diet of less than 90 mmol/day
2. Lack of response	Mean weight loss of <0.8 kg over 4 days and urinary sodium output less than the sodium intake
3. Early ascites recurrence	Reappearance of grade 2 or 3 ascites within 4 weeks of initial mobilization
4. Diuretic-induced complications	Diuretic-induced hepatic encephalopathy is the development of encephalopathy in the absence of any other precipitating factor Diuretic-induced renal impairment is an increase of serum creatinine by >100% to a value >2 mg/dl (177 µmol/L) in patients with ascites responding to treatment Diuretic-induced hyponatremia is defined as a decrease of serum sodium by >10 mmol/L to a serum sodium of <125 mmol/L Diuretic-induced hypo- or hyperkalemia is defined as a change in serum potassium to <3 mmol/L or >6 mmol/L despite appropriate measures

Definition and diagnostic criteria for refractory ascites in cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

La prognosi dei pazienti con ascite refrattaria è infausta, perciò si deve prendere in considerazione il trapianto di fegato come opzione terapeutica (livello B1).

Trattamento dell'ascite refrattaria

1. Large volume paracentesis (LVP)
2. Somministrazione di diuretici
3. **Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS)**: determina una normalizzazione della pressione sinusoidale e un miglioramento dell'escrezione urinaria di sodio con soppressione dell'attività reninica plasmatica. È tuttavia associata a un peggioramento dell'encefalopatia epatica.



4. Peritoneovenous shunt – Valvola di Denver
5. Terapia medica sperimentale

Peritonite batterica spontanea

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNOSI

- E' una **infezione batterica** del liquido ascitico ed è molto comune nei pazienti con cirrosi e ascite (prevalenza 1.5-3.5% e 10% nei pazienti ospedalizzati).
- La diagnosi di PBS viene effettuata quando compare una coltura batterica positiva del liquido ascitico e una conta di **PMN \geq 250 cell/mm³** nel liquido ascitico
- Per effettuare la diagnosi deve essere eseguita una paracentesi addominale e un'analisi del liquido ascitico.

Peritonite Batterica Spontanea

CLINICA

- **Sintomatologia locale e/o segni di peritonite:** addome dolente, non trattabile, vomito, diarrea, ileo.
- **Segni di infiammazione sistemica:** ipotermia o iperpiressia, brividi, leucocitosi o leucopenia, tachicardia e/o tachipnea
- **Peggioramento della funzione epatica**
- **Encefalopatia epatica**
- **Shock**
- **Insufficienza renale**
- **Sanguinamento gastrointestinale**

Peritonite Batterica Spontanea

Indicazioni

Si dovrebbe effettuare una paracentesi diagnostica in tutti i pazienti con cirrosi e ascite al ricovero in ospedale per escludere una PBS.

La paracentesi diagnostica dovrebbe essere effettuata anche in pazienti con sanguinamento gastrointestinale, shock, febbre o altri segni di infiammazione sistemica, sintomi gastrointestinali, peggioramento della funzionalità epatica e/o renale ed encefalopatia epatica (livello A1).

La diagnosi di PBS si basa su una conta di neutrofili nel liquido ascitico superiore a $250/\text{mm}^3$ (livello A1). Attualmente non ci sono mezzi per effettuare una diagnosi rapida di PBS.

La coltura del liquido ascitico risulta essere spesso negativa e non è necessaria per la diagnosi di PBS, ma è importante per una terapia antibiotica mirata (livello A1).

Le emocolture dovrebbero essere eseguite in tutti i pazienti in cui si sospetta PBS prima di iniziare la terapia antibiotica (livello A1).

Peritonite Batterica Spontanea

Alcuni pazienti potrebbero avere una conta dei neutrofili nel liquido ascitico inferiore al cutoff di 250/mmc ma con un coltura del liquido ascitico positiva.

Se il paziente mostra segni di infiammazione sistemica o infezione, si dovrebbe iniziare terapia antibiotica (livello A1). In caso contrario, il paziente dovrebbe essere sottoposto a una seconda paracentesi.

I pazienti con una conta di neutrofili superiore a 250/mmc dovrebbero essere trattati per la PBS, mentre se la conta risulta inferiore a 250/mmc è sufficiente un follow-up (livello B1).

L'idrotorace epatico può essere complicato da un empiema pleurico batterico spontaneo, per cui si dovrebbe effettuare una toracentesi diagnostica nei pazienti con versamento pleurico e sospetta infezione seguita da esame colturale su liquido pleurico (livello A1).

La diagnosi è basata sulla positività dell'esame colturale e una conta di neutrofili $>250/mmc$ o una coltura negativa e neutrofili $> 500/mmc$ in assenza di diagnosi di polmonite (livello B1).

I pazienti con sospetta peritonite batterica secondaria dovrebbero effettuare un approfondimento diagnostico radiologico tramite TC (livello A1).

Peritonite batterica spontanea

TRATTAMENTO (1)

1. Terapia antibiotica empirica

Indicazioni:

La terapia antibiotica empirica dovrebbe essere iniziata immediatamente dopo la diagnosi di PBS (livello A1).

Poiché gli agenti patogeni che più comunemente causano PBS sono gram – aerobi come E. Coli, la prima linea di trattamento è costituita da Cefalosporine di III generazione (livello A1).

Opzioni alternative sono amoxicillina-acido clavulanico e chinoloni (ciprofloxacina o ofloxacina).

Tuttavia l'uso dei chinoloni è sconsigliato in pazienti che ne fanno uso in profilassi per la PBS, in aree ad elevata antibiotico-resistenza o in caso di PBS nosocomiale. (livello B1).

Peritonite Batterica Spontanea

TRATTAMENTO (2)

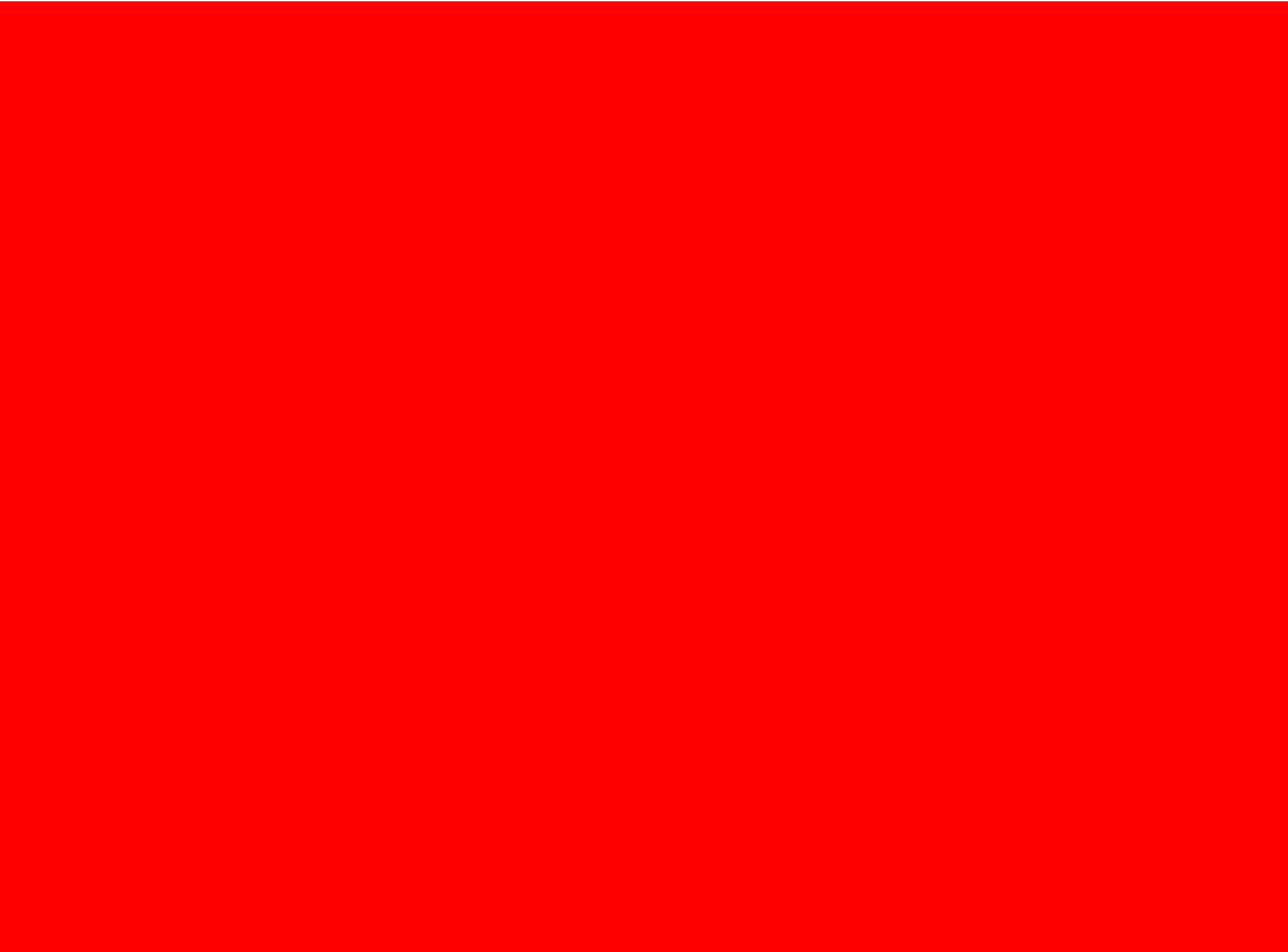
La terapia antibiotica è efficace nel 90% dei casi.

La risoluzione della PBS dovrebbe essere provata tramite dimostrazione della diminuzione della conta dei neutrofili nel liquido ascitico al di sotto di 250/mm³ e della negatività delle colture.

Una seconda paracentesi dopo 48 ore dall'inizio del trattamento potrebbe essere utile a effettuare una terapia antibiotica mirata.

Bisogna sospettare un fallimento della terapia antibiotica se si verifica un peggioramento clinico, un aumento dei neutrofili o una loro mancata riduzione.

Il fallimento della terapia antibiotica solitamente è dovuta alla presenza di batteri resistenti o all'insorgenza di peritonite batterica secondaria. Una volta esclusa la peritonite batterica secondaria la terapia antibiotica dovrebbe essere modificata sulla base dell'antibiogramma o modificata utilizzando antibiotici ad ampio spettro differenti. L'empima batterico spontaneo deve essere trattato allo stesso modo della PBS.



Peritonite Batterica Spontanea

Profilassi (1)

Indicazioni

Per prevenire lo sviluppo di PBS nei pazienti con sanguinamento gastrointestinale e patologia epatica severa l'antibiotico di prima scelta è il ceftriaxone, mentre nei pazienti con patologia epatica moderata possono essere utilizzati la norfloxacina o un chinolone (livelli A1).

Uno studio randomizzato condotto in doppio cieco effettuato su pazienti con patologia epatica severa in cui la concentrazione di proteine nel liquido ascitico fosse $< 15\text{g/L}$ e che non avessero presentato in precedenza PBS ha dimostrato una riduzione del rischio di PBS e un aumento della sopravvivenza grazie alla somministrazione di norfloxacina 400 mg/die. Questo tipo di pazienti sono infatti candidati a una profilassi a lungo termine con norfloxacina.

Nei pazienti con patologia epatica moderata, concentrazione proteica nel liquido ascitico $< 15\text{ gr/L}$ e senza un precedente di PBS, l'efficacia dei chinolonici nella prevenzione della PBS non è stata dimostrata.

I pazienti che guariscono da un episodio di PBS hanno un elevato rischio di sviluppare una PBS ricorrente. In questi pazienti la somministrazione di antibiotici a scopo profilattico riduce tale rischio e l'antibiotico di prima scelta risulta essere la norfloxacina al dosaggio di 400 mg/die. Inoltre la sopravvivenza a lungo termine di questi pazienti è bassa e dovrebbero essere considerati possibili candidati al trapianto epatico.

Peritonite Batterica Spontanea

Profilassi (2)

Reference	Type of prophylaxis	Treatments	Number of patients	Number of GNB ^b infections	p-value	Incidence of SBP n (%)	p-value
Ginès, 1990 [158]	Enrolled only patients with prior SBP ^c	Norfloxacin	40	1	–	5 (12)	0.02
		versus placebo	40	10		14 (35)	
Soriano, 1991 [153]	Enrolled patients without prior SBP and patients with prior SBP ^d	Norfloxacin	32	0	<0.001	0 (0)	<0.02
		versus no treatment	31	9		7 (22.5)	
Singh, 1995 [161]	Enrolled patients without prior SBP and patients with prior SBP ^d	Trimethoprim–sulfamethoxazole	30	9	–	1 (3)	0.03
		versus no treatment	30	0		8 (27) ^e	
Rolachon, 1995 [160]	Enrolled patients without prior SBP and patients with prior SBP ^c	Ciprofloxacin	28	1	–	1 (4)	<0.05
		versus placebo	32	0		7 (22)	
Novella, 1997 [154]	Enrolled only patients without prior SBP ^d	Continuous norfloxacin	56	11	–	1 (1.8)	<0.01
		versus in patient-only prophylaxis	53	13		9 (16.9)	
Grangé, 1998 [155]	Enrolled only patients without prior SBP ^c	Norfloxacin	53	0	<0.04	0 (0)	NA
		versus placebo	54	6		5 (9)	
Fernández, 2007 [156]	Enrolled only patients without prior SBP ^c	Norfloxacin	35	13	–	2 (6)	0.02
		versus placebo	33	6		10 (30)	
Terg, 2008 [157]	Enrolled only patients without prior SBP ^c	Ciprofloxacin	50	–	–	2 (4)	0.076
		versus placebo	50			7 (14)	

NA, not available.

^a Studies appear in chronological order.

^b GNB means Gram-negative bacteria.

^c Randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

^d Randomized, unblinded trial.

^e Including one patient with spontaneous bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae*.

Antibiotic therapy for prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in patients with cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

Peritonite Batterica Spontanea

TRATTAMENTO (3)

Reference	Treatments	Number of patients	Infection resolution (%)	In-hospital survival (%)
Felisart, 1985 [118]	Tobramycin (1.75 mg/kg/8h IV) plus ampicillin (2 g/4h IV)	36	56	61
	versus cefotaxime (2 g/4h IV)	37	85*	73
Rimola, 1995 [119]	Cefotaxime (2 g/6h IV)	71	77	69
	versus cefotaxime (2 g/12h IV)	72	79	79
Navasa, 1996 [120]	Ofloxacin (400 mg/12h PO)	64	84	81
	versus cefotaxime (2 g/6h IV)	59	85	81
Sort, 1999 [121]	Cefotaxime (2 g/6h IV)	63	94	71
	versus cefotaxime (2 g/6h IV) plus IV albumin	63	98	90**
Ricart, 2000 [122]	Amoxicillin/clavulanic acid (1/0.2 g/8h) IV followed by 0.5/0.125 g/8h PO	24	87	87
	versus cefotaxime (1 g/6h IV)	24	83	79
Terg, 2000 [124]	Ciprofloxacin (200 mg/12h IV for 7 days)	40	76	77
	versus ciprofloxacin (200 mg/12h for 2 days, followed by 500 mg/12h PO for 5 days)	40	78	77

* $p < 0.02$ versus tobramycin plus ampicillin.
** $p = 0.01$ versus cefotaxime alone.

Antibiotic therapy for spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2010;53(3):397-417

Peritonite Batterica Spontanea

TRATTAMENTO (3)

2. Albumina endovenoso

Indicazioni: la sindrome epatorenale (HRS) si verifica in circa il 30% dei pazienti con PBS trattati solamente con antibiotici ed è associata a una prognosi infausta.

La somministrazione di albumina (1.5 g/kg alla diagnosi e 1 g/kg al terzo giorno) riduce la frequenza di HRS e migliora la sopravvivenza (livello A1). Non è chiaro se l'albumina sia utile nel sottogruppo di pazienti con bilirubinemia alla diagnosi $<0,8$ mg/dl e creatininemia <1 mg/dl (livello B2). Finchè non sono disponibili ulteriori informazioni, si consiglia di trattare tutti i pazienti che sviluppano PBS con antibiotici ad ampio spettro e albumina endovena (livello A2).

Trattamento dell'ascite refrattaria

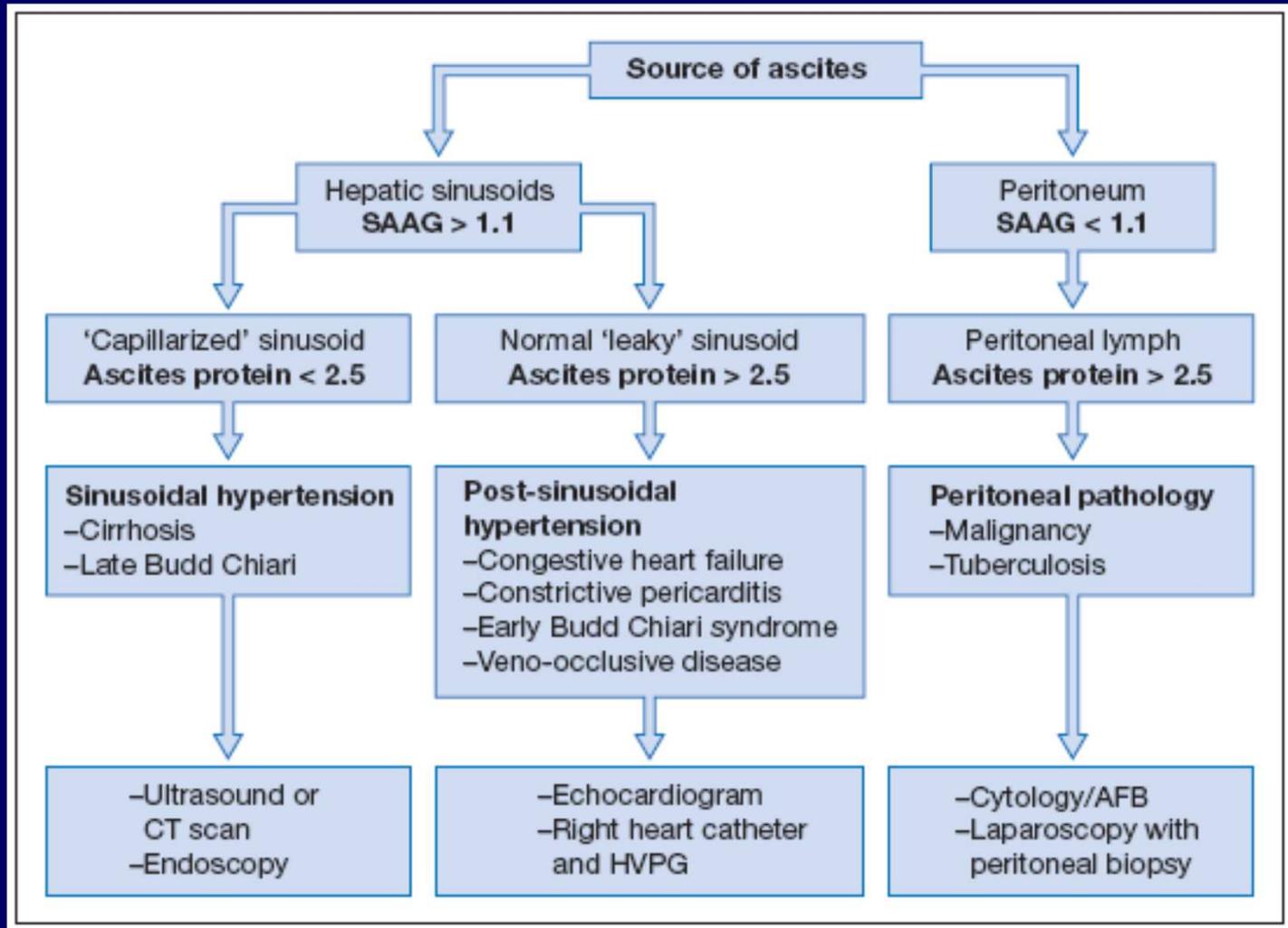
Indicazioni: ripetute paracentesi evacuative associate a somministrazione di albumina (8 g per ogni litro di liquido ascitico evacuato) sono la prima linea di trattamento per l'ascite refrattaria (livello A1). La terapia diuretica dovrebbe essere interrotta nei pazienti con ascite refrattaria in terapia diuretica che non hanno un'escrezione giornaliera di sodio superiore a 30 mmol/die.

La TIPS è efficace nella gestione dell'ascite refrattaria ma è associata a un elevato rischio di encefalopatia epatica ed è stato dimostrato che non migliora in maniera significativa la sopravvivenza rispetto al trattamento con LVP (livello A1). La TIPS dovrebbe essere considerata come opzione terapeutica in pazienti che richiedono molto frequentemente un trattamento con LVP, o in quelli in cui la paracentesi non è efficace (per esempio a causa della presenza di ascite saccata (livello B1).

La TIPS non può essere indicata nel caso di insufficienza epatica severa (bilirubina >5 mg/dl, INR >2 o Child-Pugh score >11, encefalopatia epatica acuta \geq grado 2 o encefalopatia epatica cronica), infezione acuta intercorrente, insufficienza renale progressiva o patologia cardiopolmonare severa.

In pazienti selezionati la TIPS può essere utile per idrotorace epatico sintomatico ricorrente (livello B2).

PARACENTESI E ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO (4)



Differential diagnosis of ascites depending on the source of ascites (Guadalupe Garcia-Tsao. *Zakim and Boyer's Hepatology. Fifth Edition, 2006*)