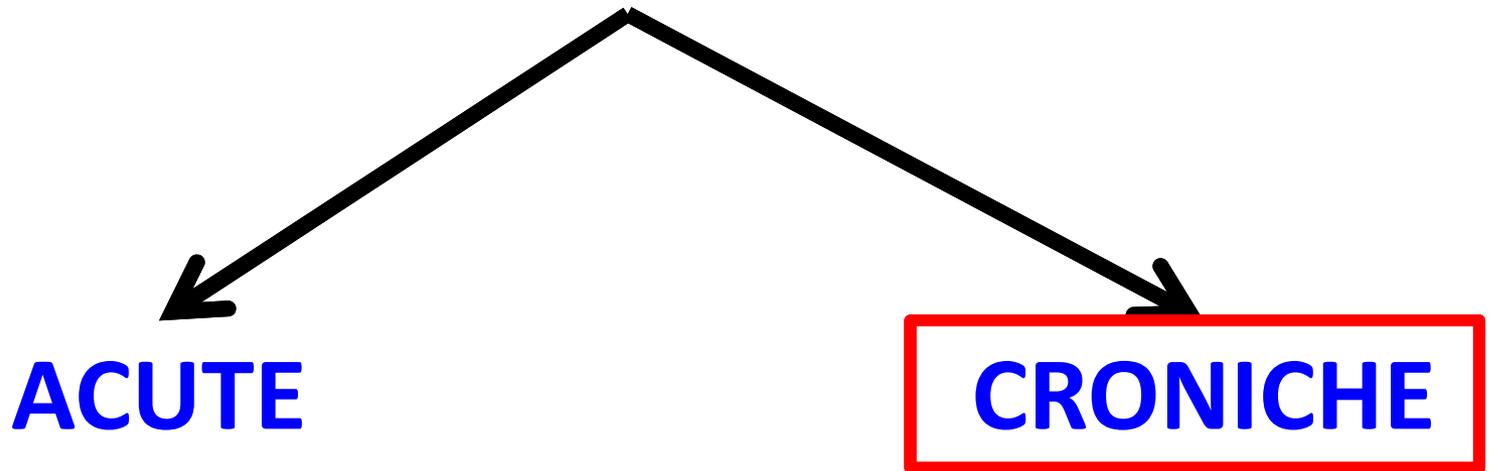


# MALATTIE DEL FEGATO



# MALATTIE CRONICHE DI FEGATO

## CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA

**Epatiti virali (HBV, HCV, HDV)**

**Alcol**

**Steatoepatite non-alcolica (NASH) (sindrome metabolica)**

### **Malattie autoimmuni del fegato**

- Epatiti autoimmuni (tipo 1, 2 e 3)
- Colangite Biliare Primitiva (CBP)
- Colangite Sclerosante Primitiva (CSP)
- Forme indifferenziate o da sovrapposizione

### **Malattie vascolari**

- Sindrome di Budd-Chiari (trombosi sovra-epatiche)
- Sindrome veno-occlusiva
- Trombosi portale

### **Malattie da accumulo**

- Emocromatosi (ferro)
- Malattia di Wilson (rame)

### **Altro**

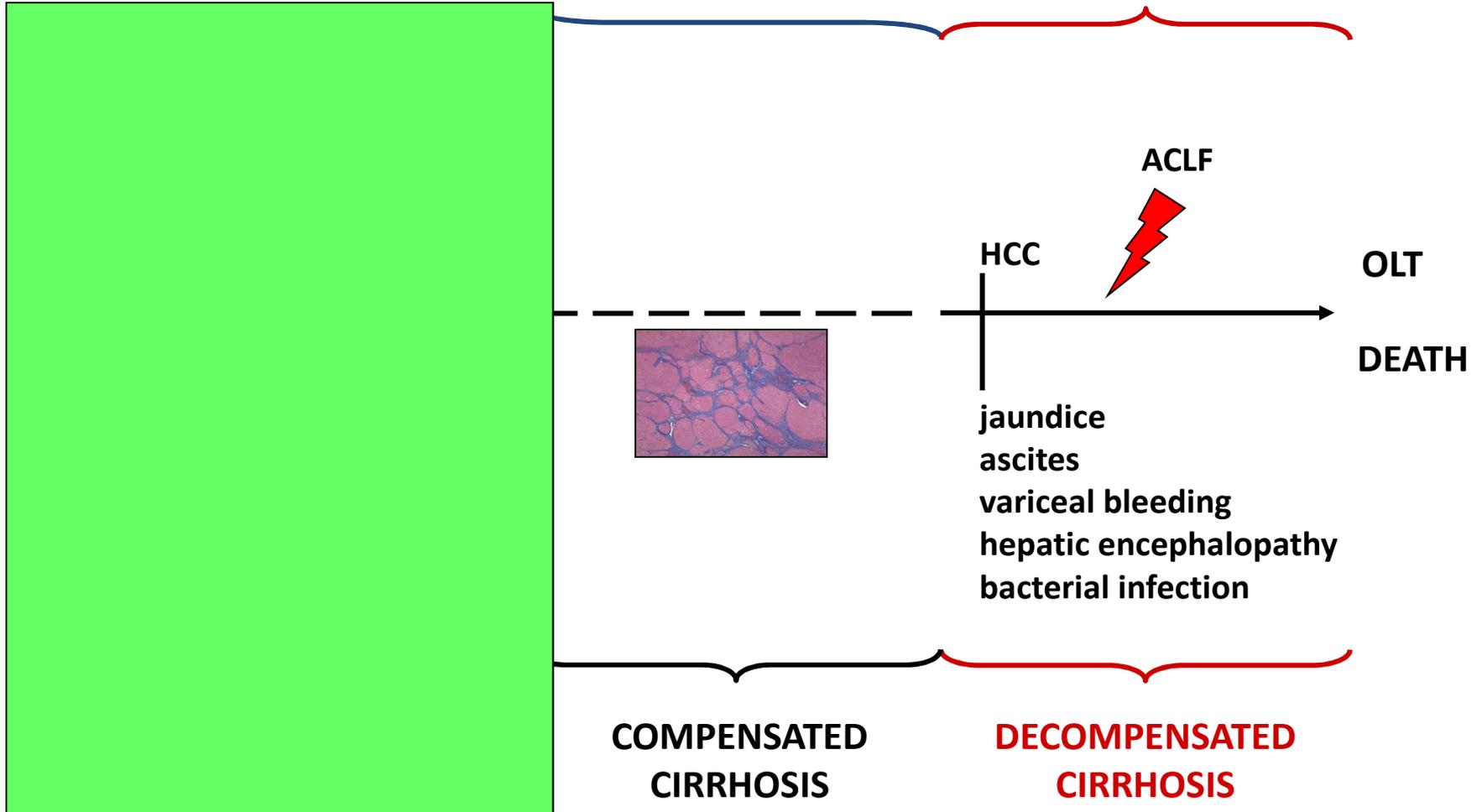
- Malattia celiaca
- Deficit di alfa-1-antritripsina
- Farmaci
- ....

# CHRONIC LIVER DISEASE

## NATURAL HISTORY

ASYMPTOMATIC  
PHASE

SYMPTOMATIC  
PHASE



COMPENSATED  
CIRRHOSIS

DECOMPENSATED  
CIRRHOSIS

OLT  
DEATH

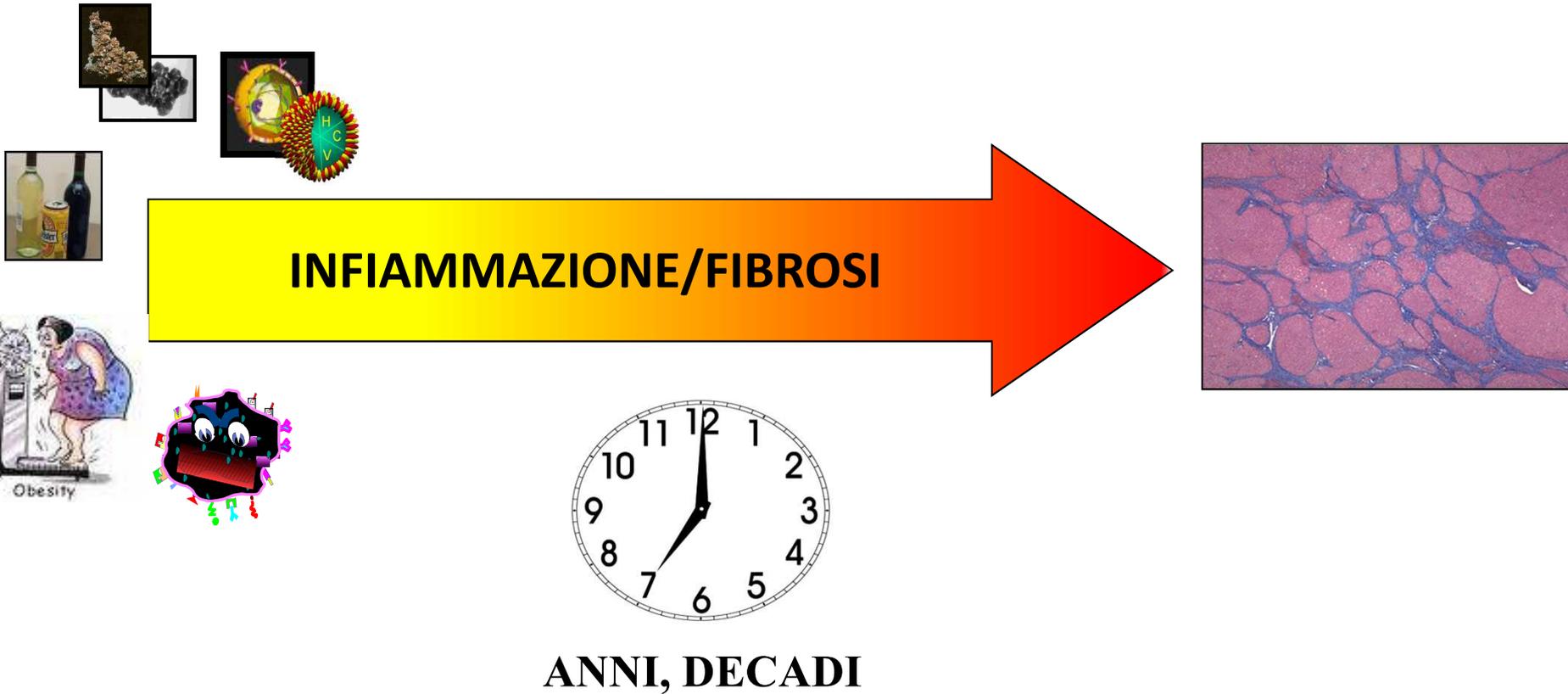
HCC

ACLF

jaundice  
ascites  
variceal bleeding  
hepatic encephalopathy  
bacterial infection

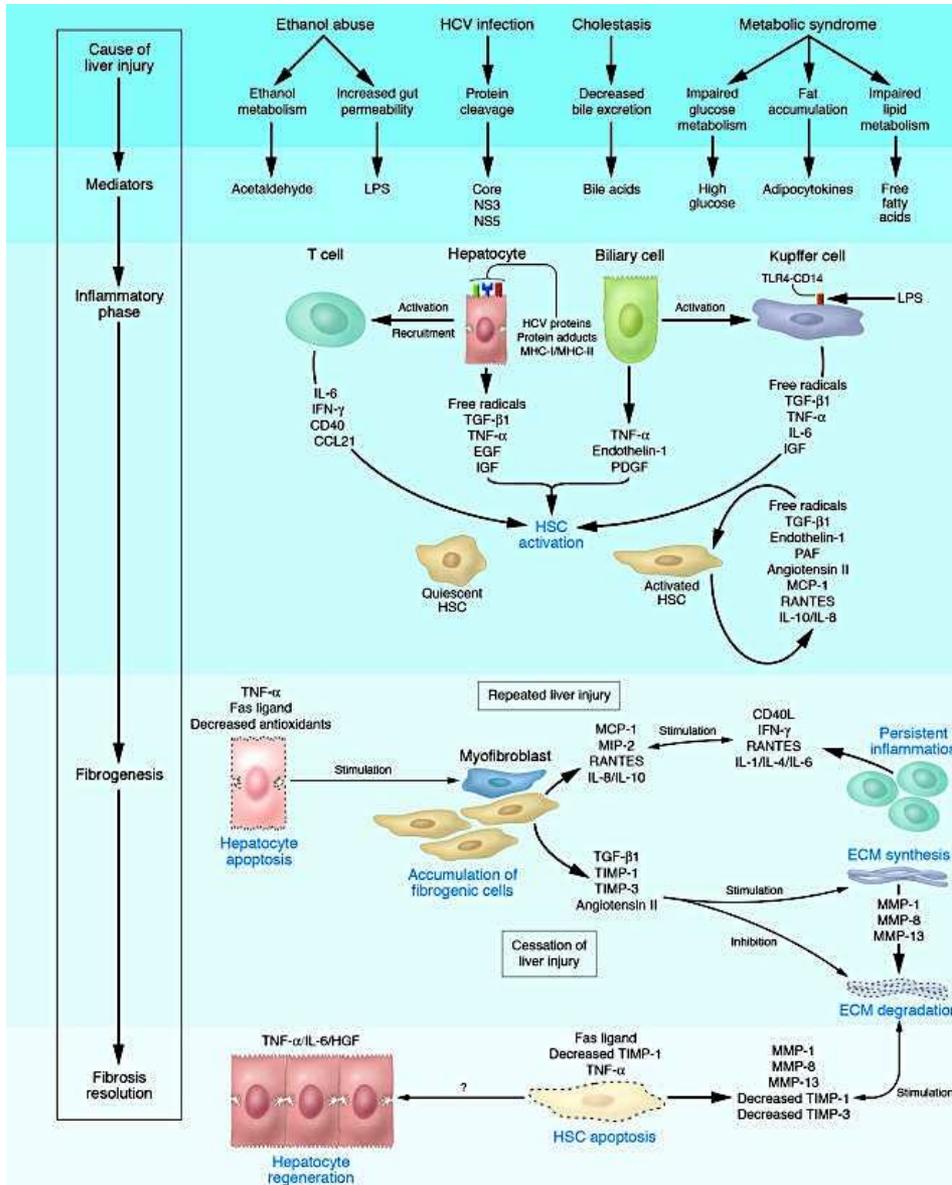
# DALL'EPATITE ALLA CIRROSI

## STORIA NATURALE



# EPATOPATIA CRONICA

## DALL'INFIAMMAZIONE ALLA FIBROSI



Hepatic fibrosis is the result of the wound-healing response of the liver to repeated injury;

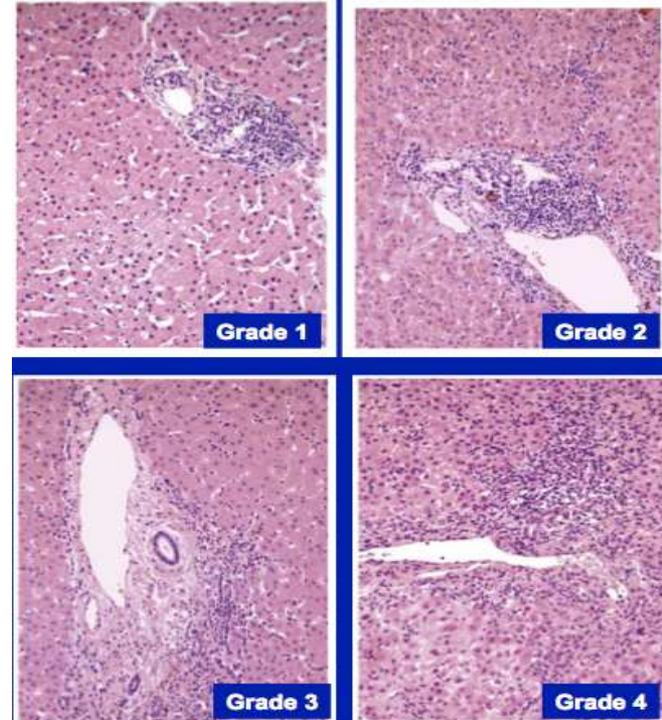
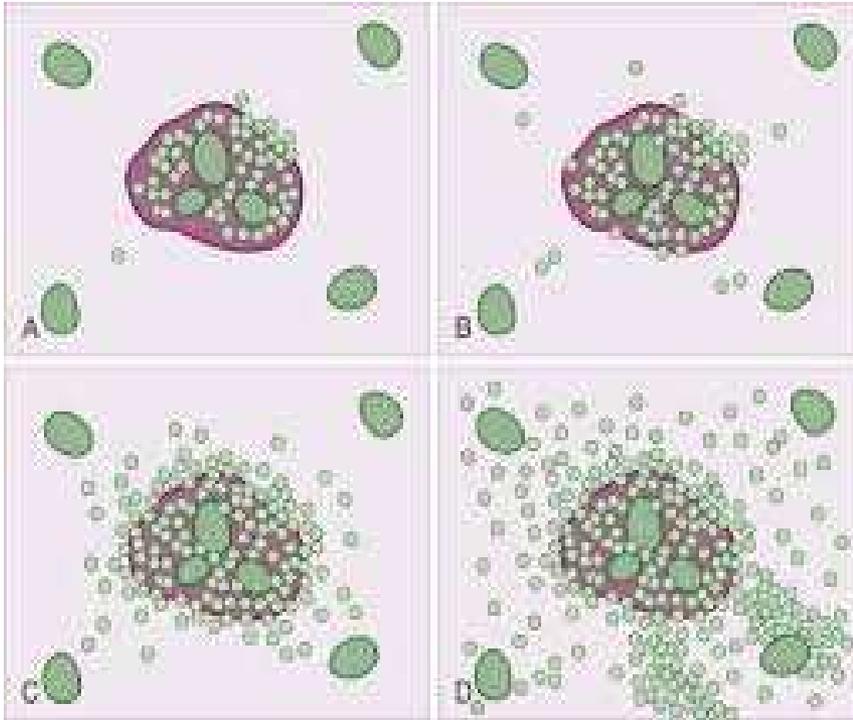
After an acute liver injury, parenchymal cells regenerate and replace the necrotic / apoptotic cells with a limited inflammatory response and deposition of extracellular matrix;

If the hepatic injury and inflammation persist, and hepatic regeneration is insufficient, hepatocytes are progressively substituted with abundant extracellular matrix, including fibrillar collagen.

As fibrotic liver diseases advance, disease progression from collagen bands to bridging fibrosis to frank cirrhosis occurs.

# EPATITE CRONICA

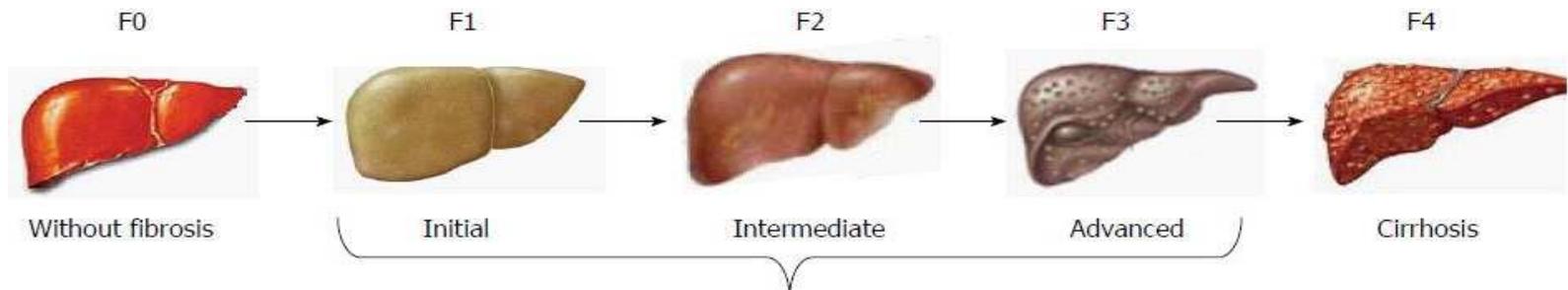
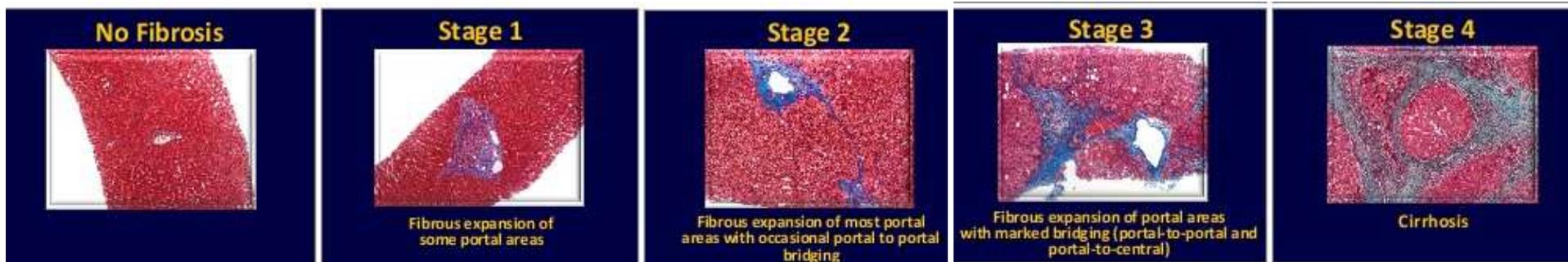
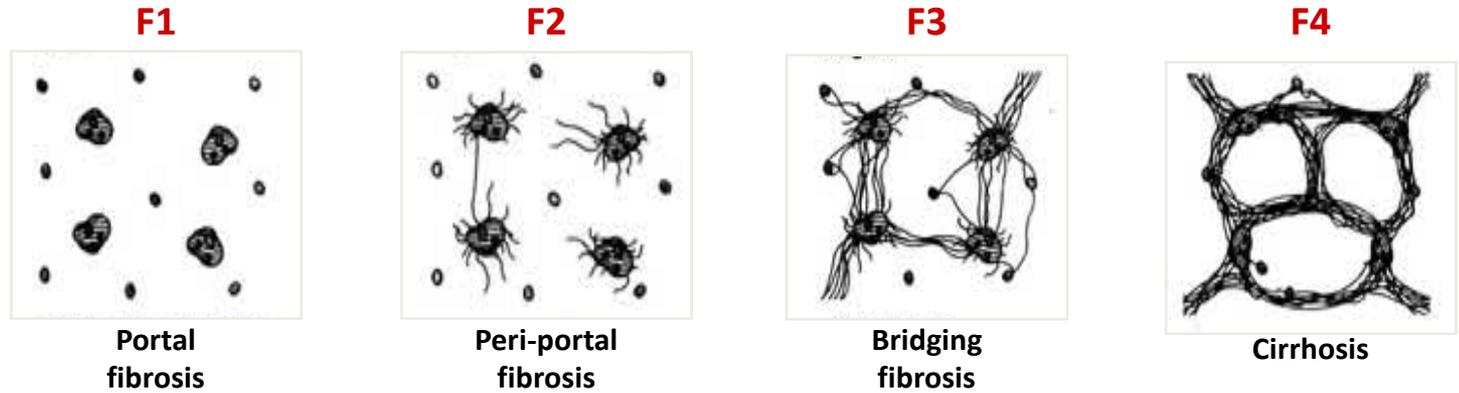
## INFIAMMAZIONE



Grade	Classifier of Activity	Interface Hepatitis (Piecemeal Necrosis)	Lobular Activity
<b>0</b>	None	No significant inflammation	None
<b>1</b>	Minimal	Minimal to no interface hepatitis	Rare spotty necrosis
<b>2</b>	Mild	Portal inflammation with mild (1-3 foci) interface hepatitis	Spotty necrosis
<b>3</b>	Moderate	Portal inflammation with moderate interface hepatitis (~3 or more foci) in multiple portal tracts	Confluent necrosis
<b>4</b>	Severe	Severe interface hepatitis (diffuse/continuous along interface)	Bridging or extensive necrosis

# EPATITE CRONICA

## PROGRESSIONE DELLA FIBROSI



# CIRROSI EPATICA

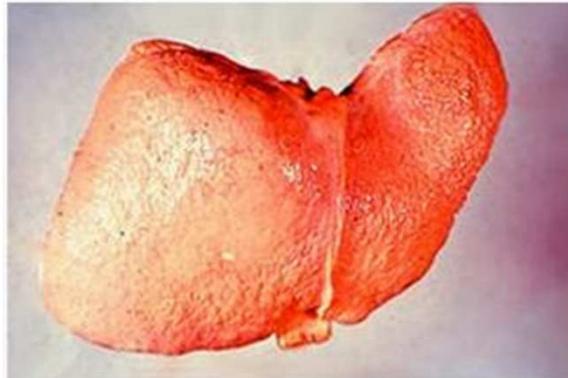
La *cirrosi epatica* rappresenta il quadro terminale della compromissione anatomico-funzionale del fegato caratterizzato da un diffuso sovvertimento architetturale dell'organo a causa della:

- formazione di setti fibrosi che sostituiscono progressivamente il parenchima
- formazione di noduli rigenerativi del parenchima (circondati dai setti fibrosi) con sovvertimento della normale struttura lobulare
- alterazione della vascolarizzazione dell'organo

Fegato normale



Cirrosi iniziale

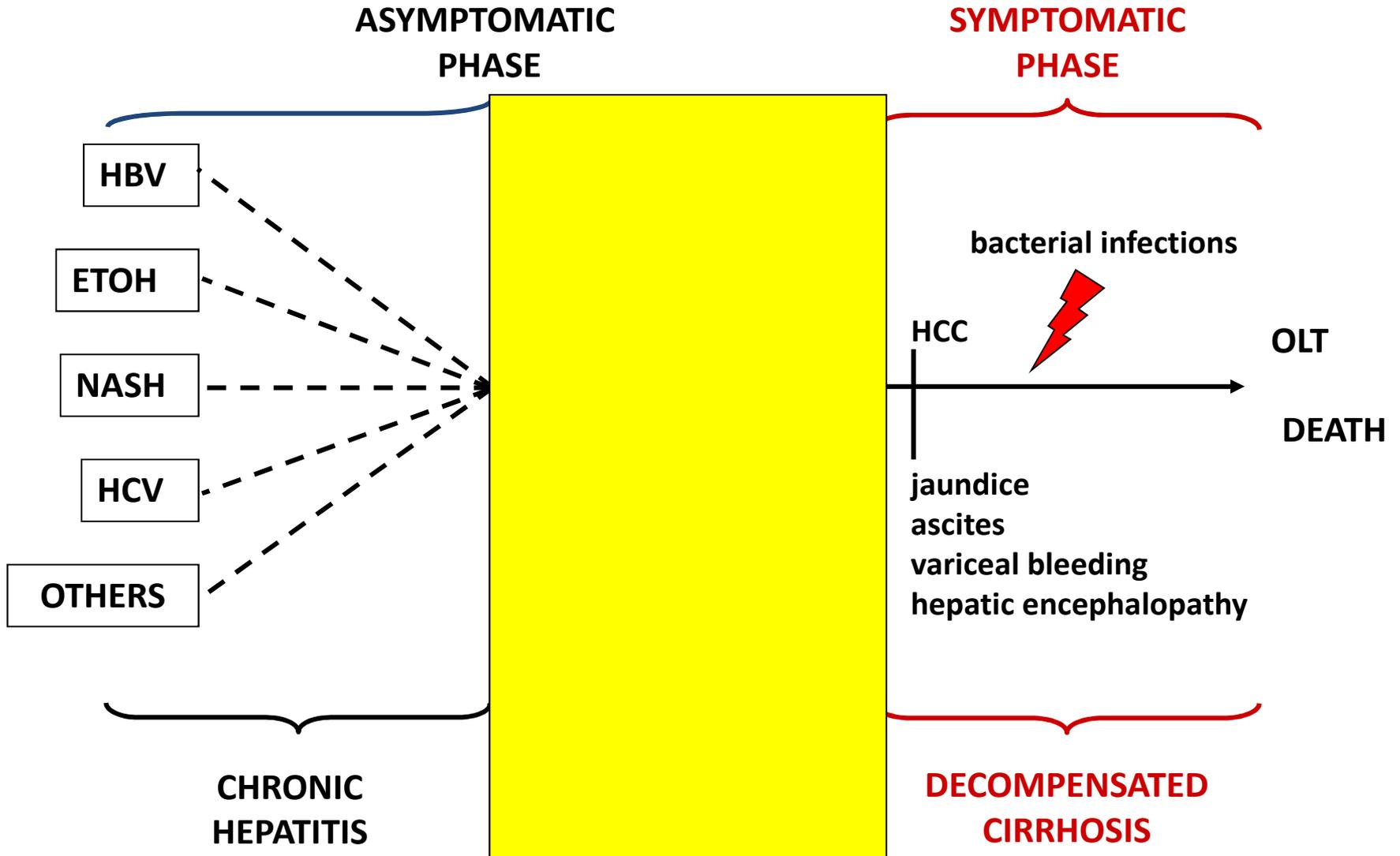


Cirrosi avanzata



# CHRONIC LIVER DISEASE

## NATURAL HISTORY



## CIRROSI COMPENSATA



# CIRROSI COMPENSATA

**PERSISTENZA  
DELLA CAUSA**

**Fibrosi**

**Inflammatione**

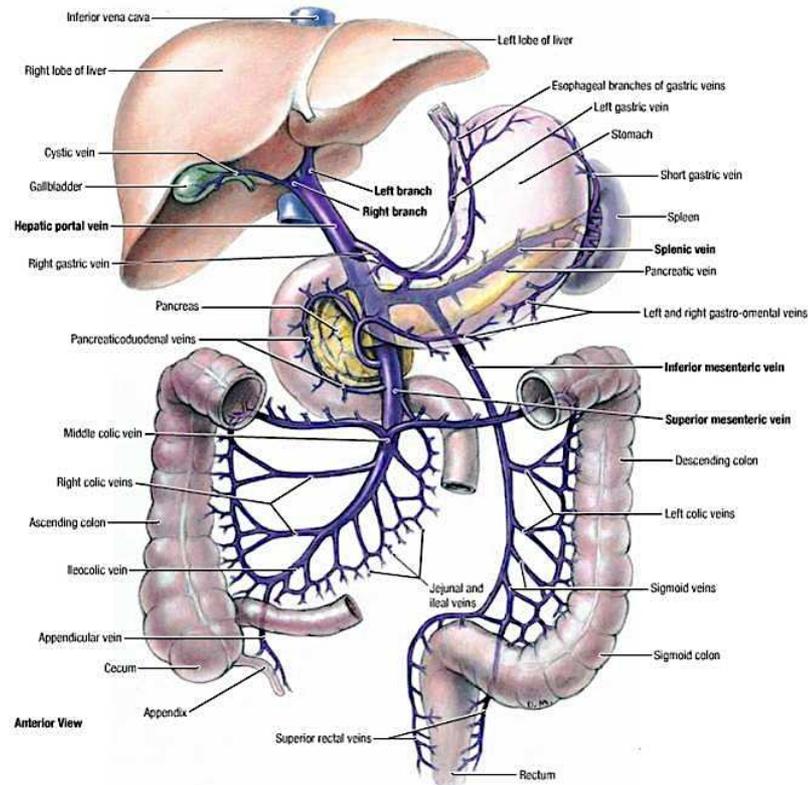
**Alterazioni vascolari**

**IPERTENSIONE PORTALE**

**CARCINOGENESI**

**PROGRESSIVO ESAURIMENTO  
RISERVA FUNZIONALE**

# IPERTENSIONE PORTALE



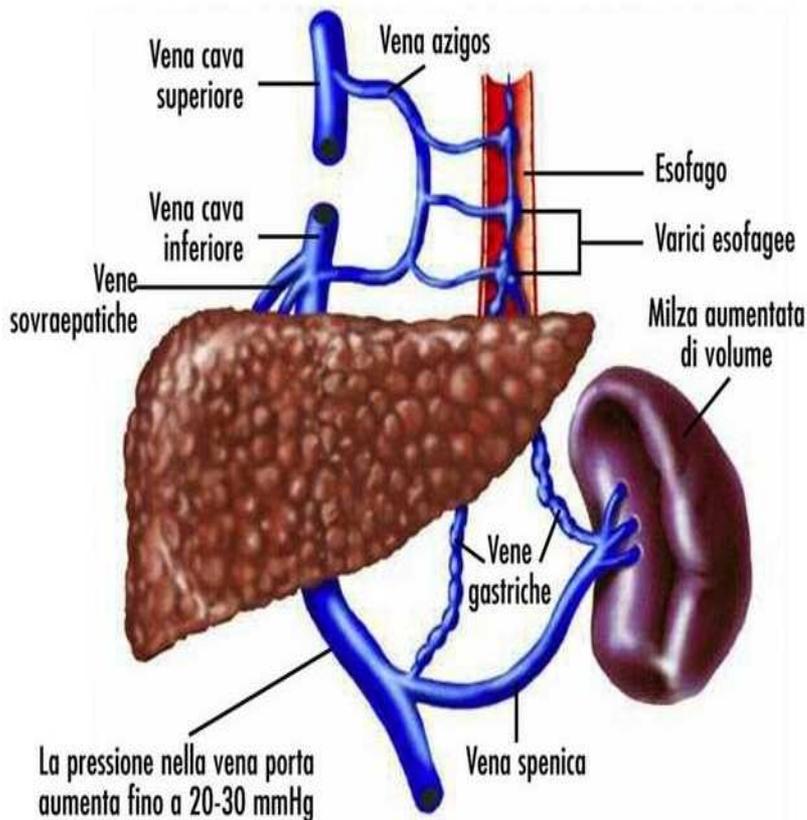
## Circolazione portale

- **Pressione portale normale: 3-5 mmHg**
- **Ipertensione portale: > 5 mmHg**
- **Ipertensione portale clinicamente significativa: > 10 mmHg**
- **Valore soglia del rischio di sanguinamento da varici esofagee: > 12 mmHg**

# IPERTENSIONE PORTALE

## Fisiopatologia

Pressione portale: resistenze intraepatiche x flusso circolo portale

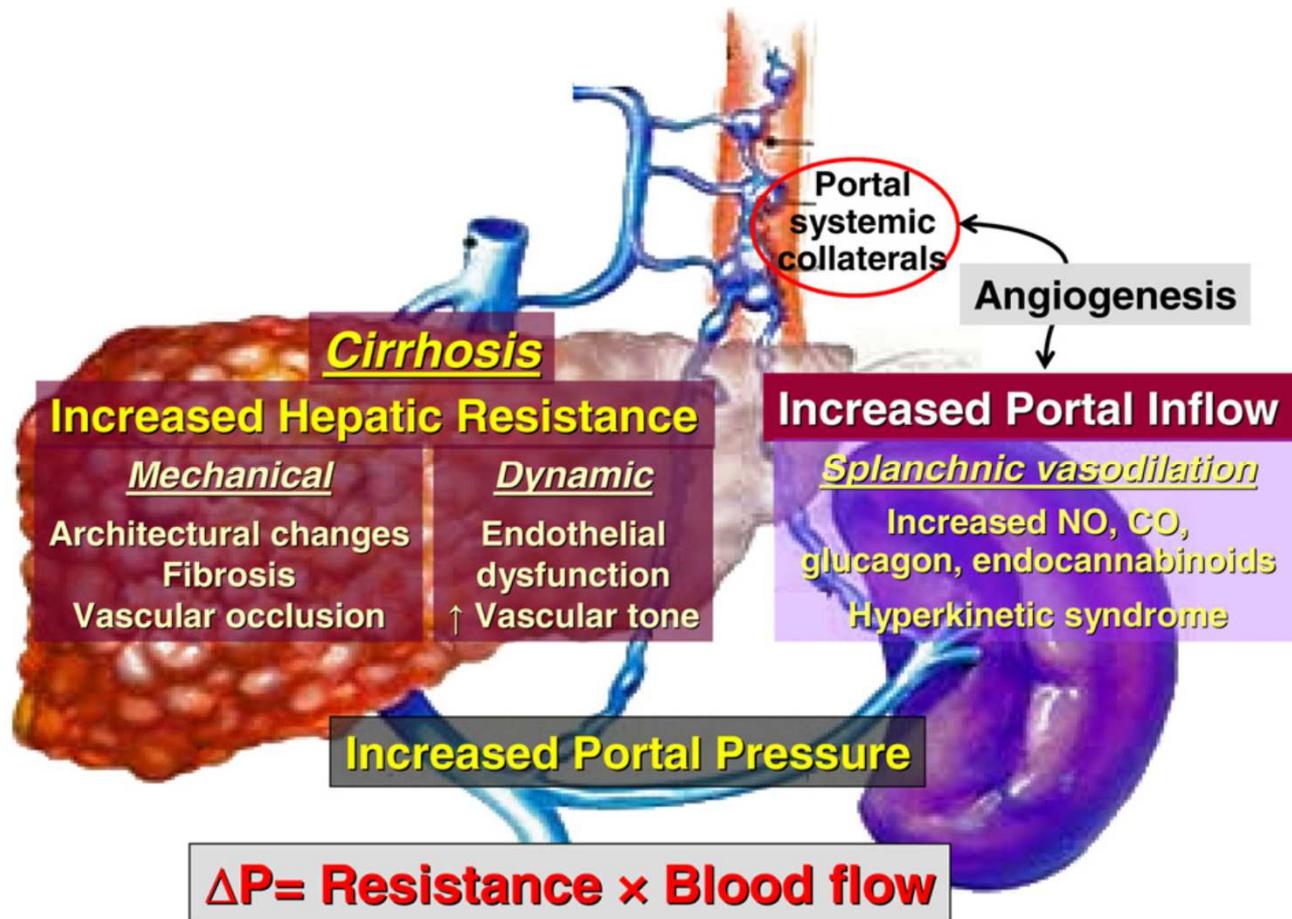


In corso di cirrosi progressivo aumento pressione portale:

- 1. Aumento resistenze intra-epatiche**
  - Meccanica: alterazioni strutturali (70%)
  - Dinamica: vasocostrizione (30%)
- 2. Aumento flusso portale**
  - Vasodilatazione splancnica

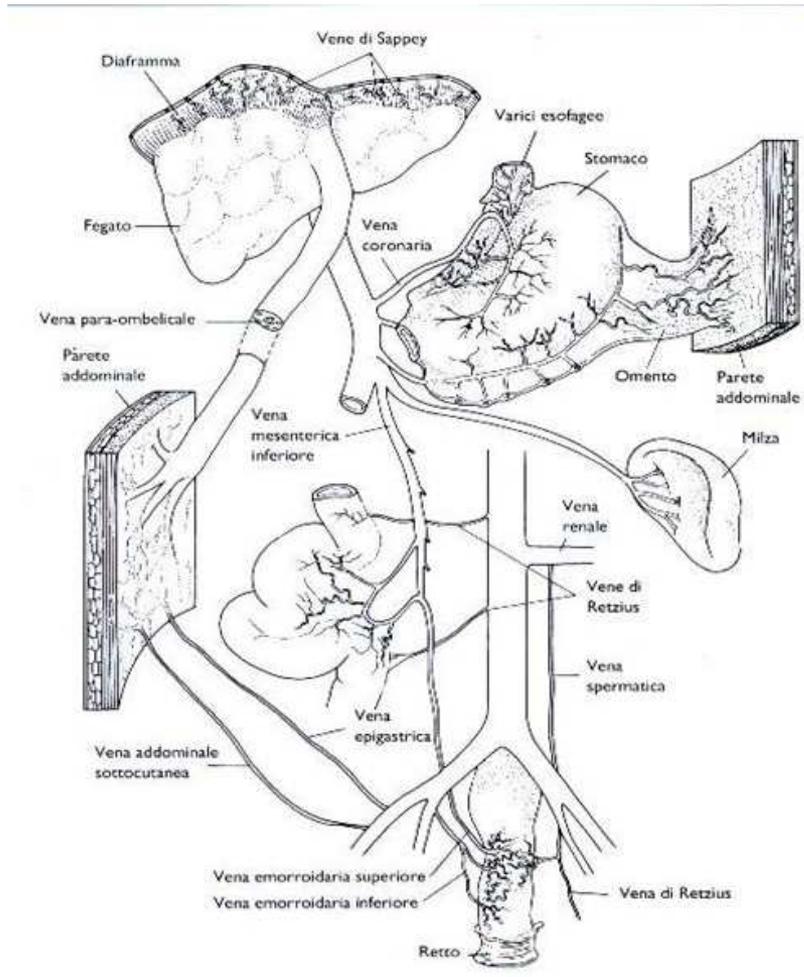
# IPERTENSIONE PORTALE

## Fisiopatologia



# IPERTENSIONE PORTALE

## Circoli collaterali



- **Esofago-stomaco:** varici esofago-gastriche, gastropatia congestizia
- **Retto:** emorroidi
- **Parete addominale:** circoli sottocutanei addominali superficiali, caput medusae
- **Shunt spleno-renale**

# **IPERTENSIONE PORTALE**

## **Conseguenze**

- **Rischio di sanguinamento a livello dei circoli collaterali (varici esofagee)**
- **Ridotto apporto di ossigeno e sostanza nutritizie al fegato (sofferenza parenchimale)**
- **Insufficiente azione di detossificazione di sostanze nocive specialmente a partenza intestinale (ammonio)**
- **Splenomegalia ed ipersplenismo (piastrinopenia, leucopenia, anemia)**
- **Meccanismo iniziale per la traslocazione batterica a livello intestinale (induzione della vasodilatazione splanchnica e dello stato infiammatorio cronico)**

# IPERTENSIONE PORTALE

## Translocazione batterica a livello intestinale (the gut-liver axis)

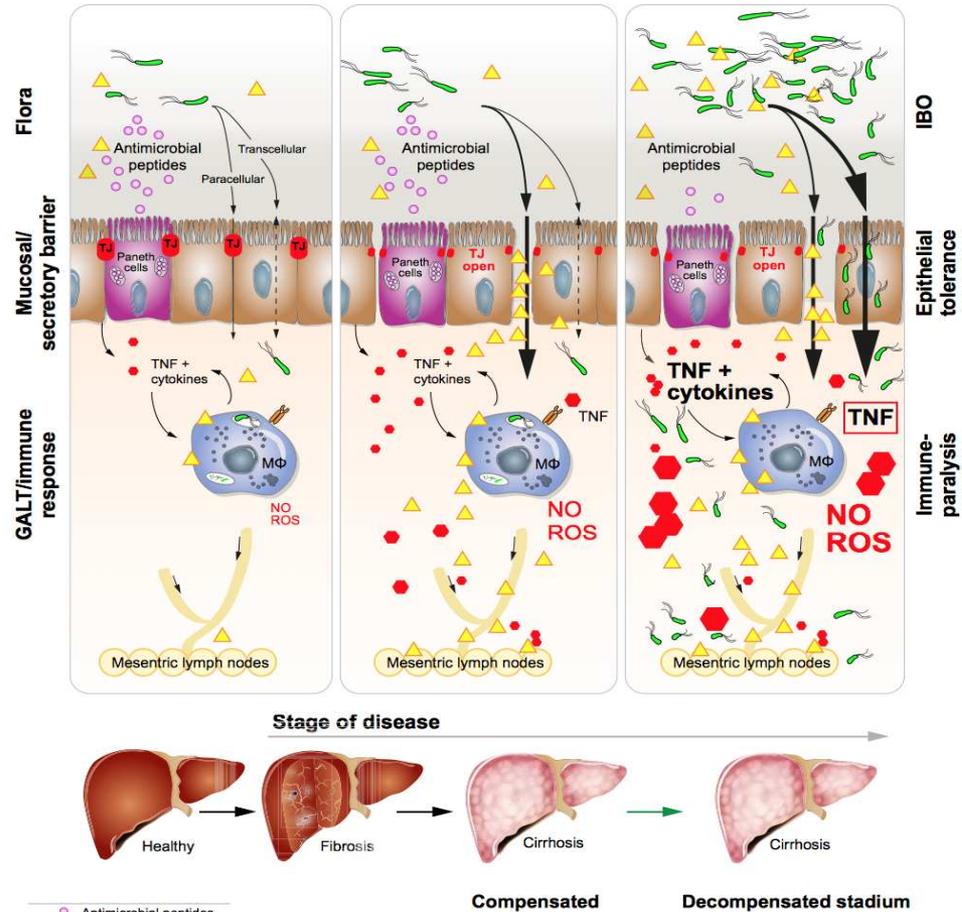
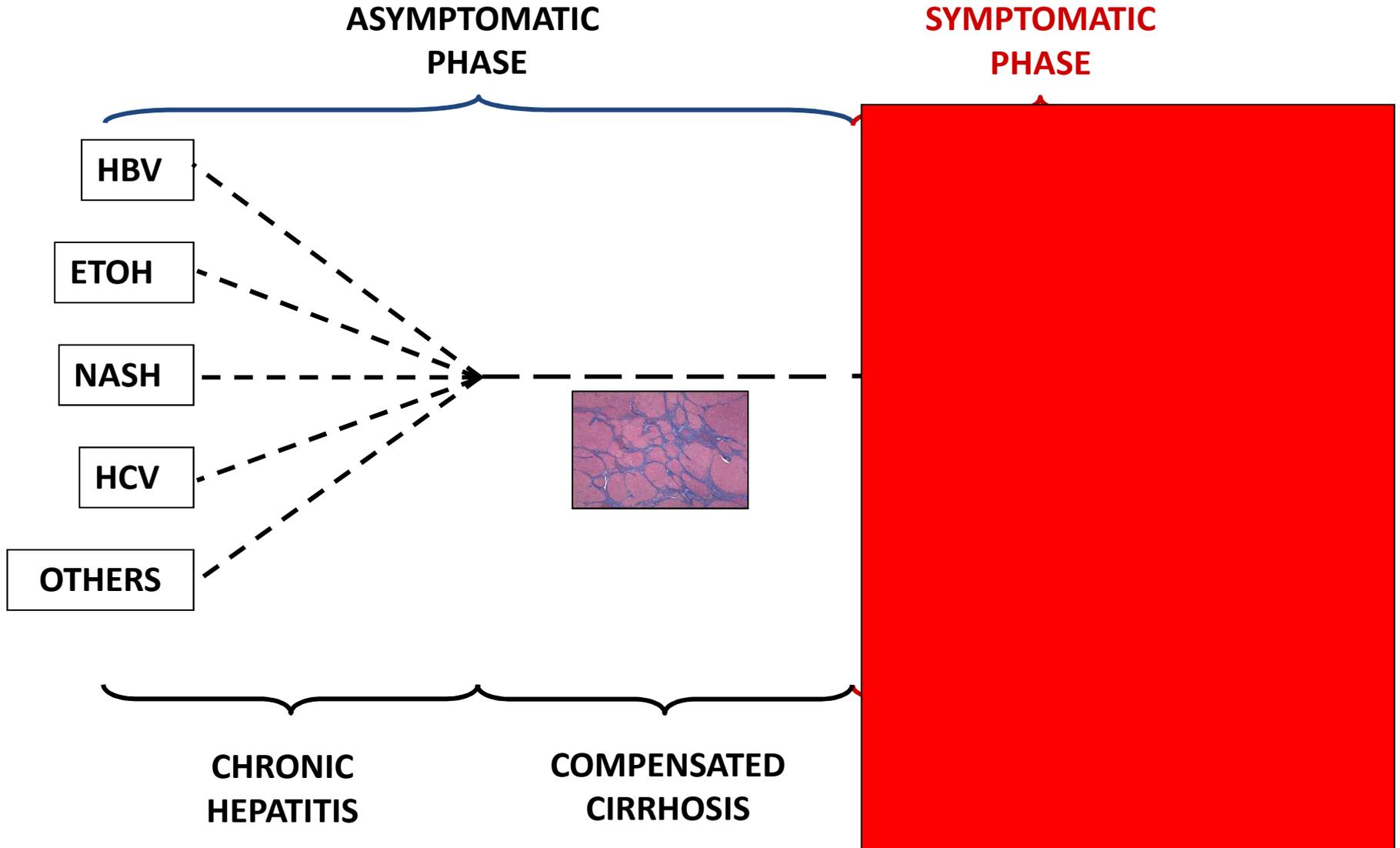


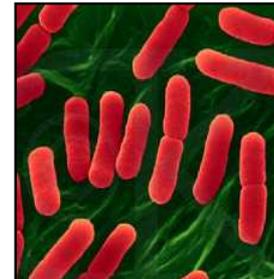
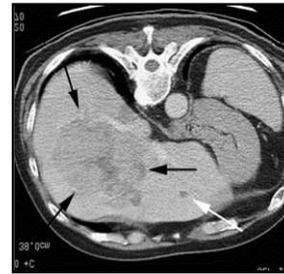
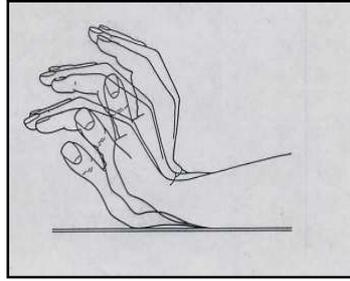
Fig. 4. Stages of liver disease and hypothesis on development of pathological BT. Left: normal healthy conditions with "normal" exclusively low levels of translocation of bacteria[1 products]; Middle: increases in paracellular translocation of bacterial products stimulate an augmented pro-inflammatory cytokine response and release of ROS and NO<sub>x</sub> within the GALT; these mediators impact on the mechanical and secretory barrier as well as most likely on the flora; Right: in ascitic cirrhotic conditions in presence of IBO and a proposed state of epithelial tolerance, enhanced transcytosis of viable bacteria develops ultimately leading to immune paralysis in the GALT (which could lead to a vicious circle perpetuating BT by a relative lack of bacterial killing).

# CHRONIC LIVER DISEASE

## NATURAL HISTORY



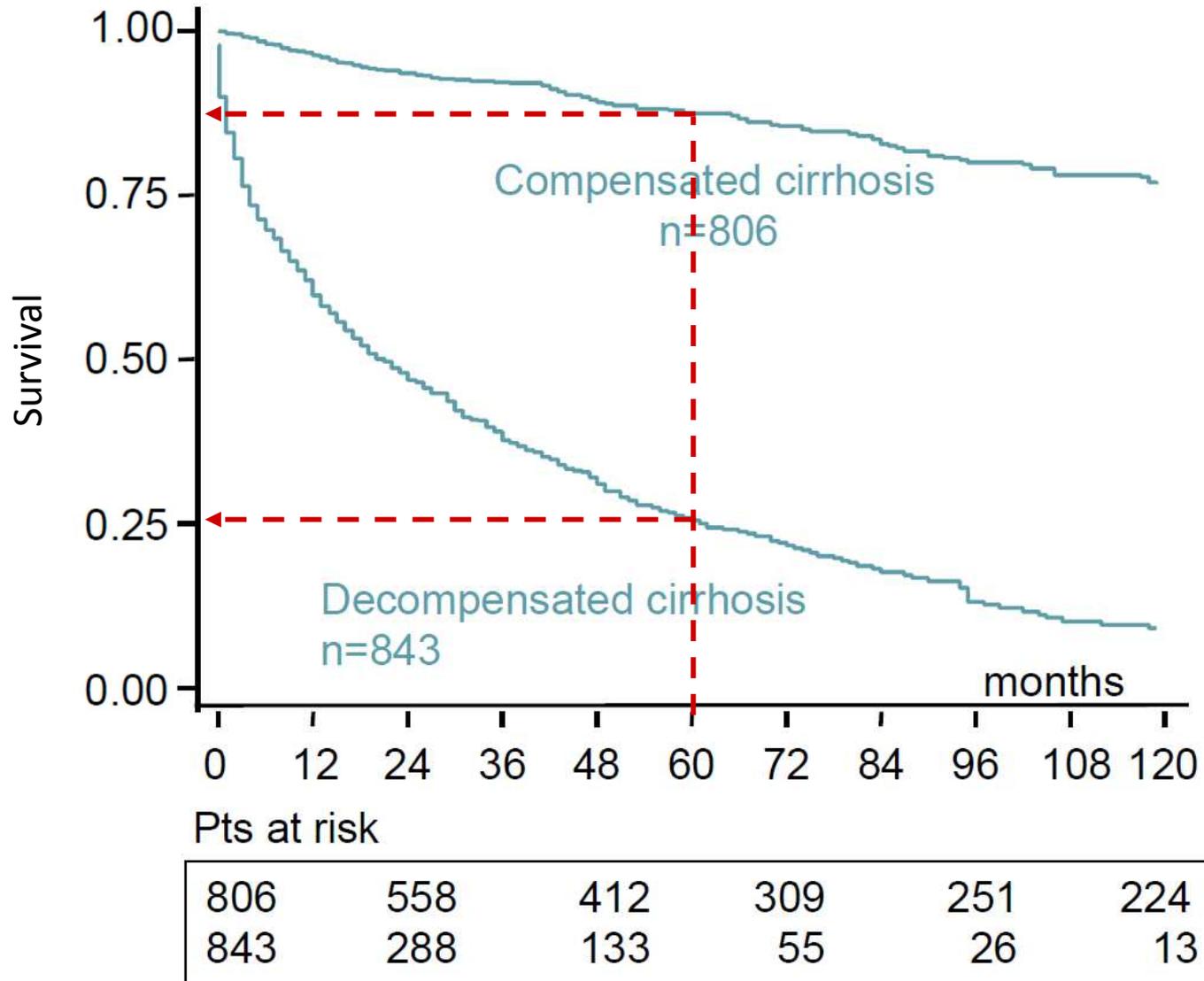
# DECOMPENSATED CIRRHOSIS



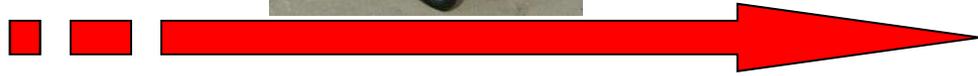
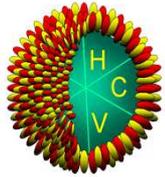
Asymptomatic phase

Symptomatic phase

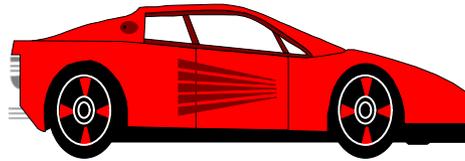
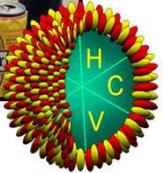
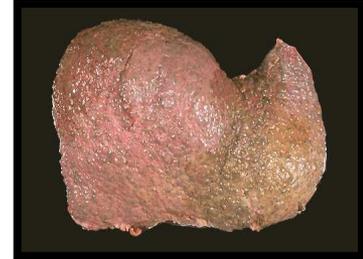
# NATURAL HISTORY OF CIRRHOSIS



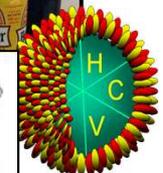
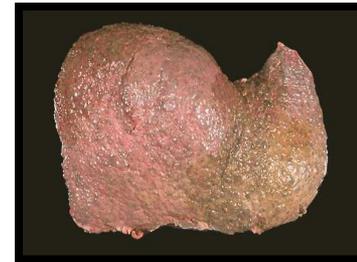
# PROGRESSION TO CIRRHOSIS



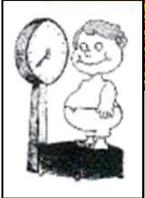
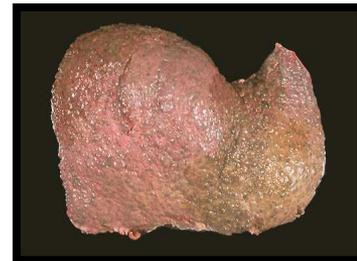
30 y



15 y



<10 y



# ANAMNESI

## Malattie croniche del fegato

### Anamnesi familiare

- Condizioni patologiche
  - Malattie del fegato
  - Malattie ereditarie
  - Malattie cardiovascolari, diabete, obesità
  - Malattie autoimmuni
  - Cause di decesso

### Anamnesi personale

- Abitudini di vita (alimentazione, attività fisica, utilizzo di alcol, fumo, sostanze stupefacenti)
- Attività lavorativa/condizione sociale
- Utilizzo di farmaci o prodotti da banco (es. integratori, omeopatia)
- Trasfusioni (prima 1992) o interventi chirurgici
- Provenienza geografica

### Anamnesi Patologica Remota

### Anamnesi Patologica Recente

- Comparsa o modificazione di sintomi e segni negli ultimi giorni, settimane, mesi

# **ESAME OBIETTIVO DEL FEGATO**

**ISPEZIONE:** non applicabile

**ASCOLTAZIONE:** non applicabile

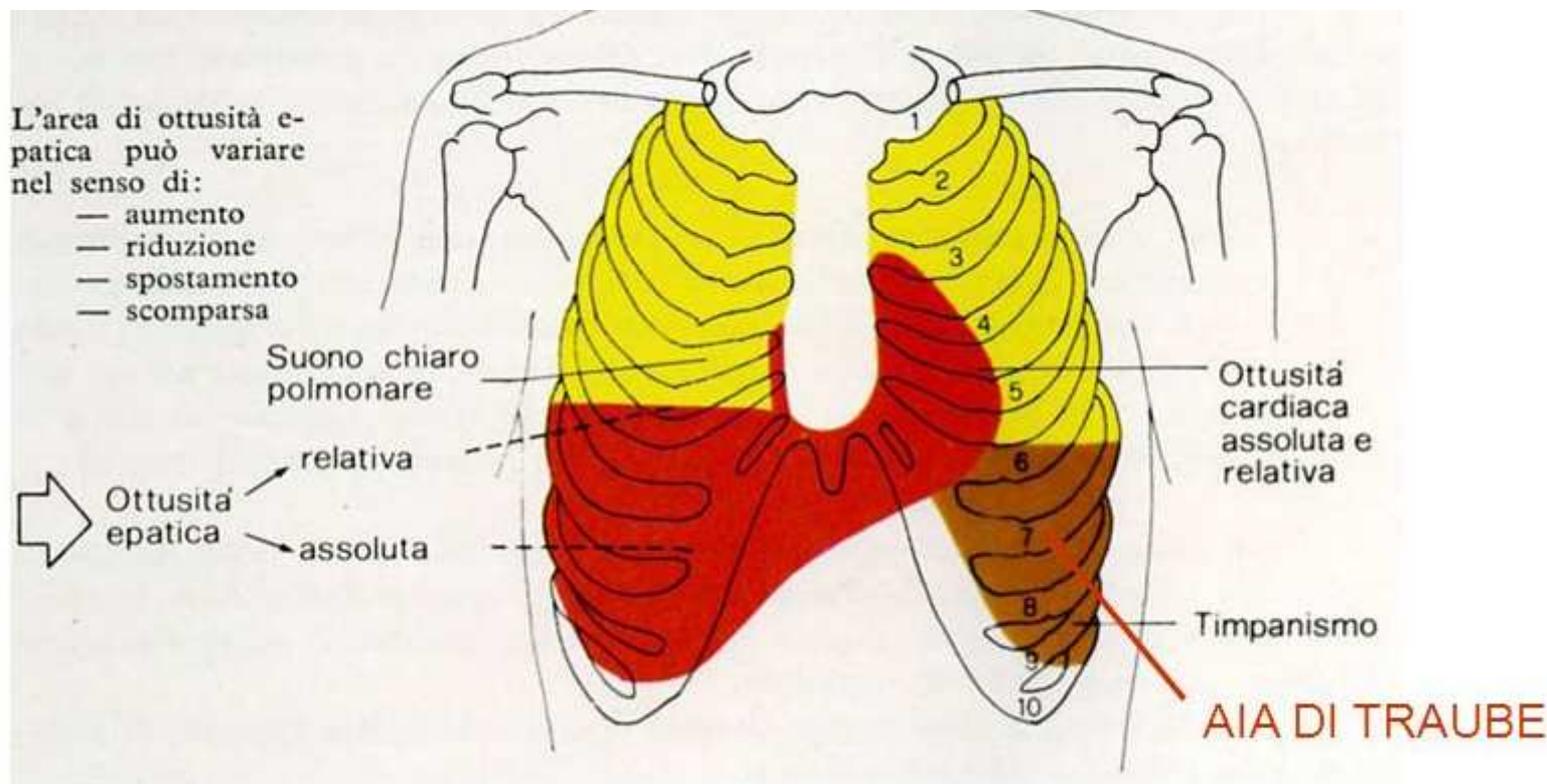
**PERCUSSIONE:** scarsa utilità

**PALPAZIONE:** importante!

# ESAME OBIETTIVO DEL FEGATO

## Percussione

### AIA DI OTTUSITA' EPATICA



# ESAME OBIETTIVO DEL FEGATO

## Palpazione



# ESAME OBIETTIVO DEL FEGATO

## Palpazione

Fegato normale

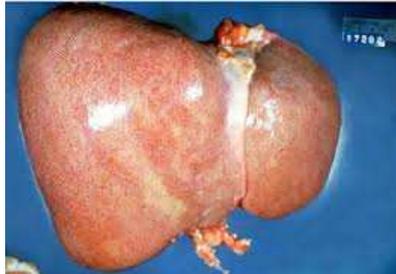


**Dimensioni**  
margine apprezzabile subito  
al di sotto arcata costale

**Margine:**  
smusso e regolare

**Consistenza:**  
globosa

Fegato grasso

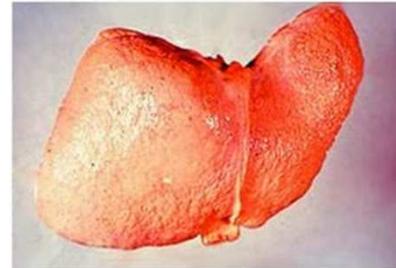


**Epatomegalia:**  
margine inferiore X cm  
sotto arcata costale

**Margine:**  
smusso e regolare

**Consistenza :**  
normale o lievemente  
aumentata

Cirrosi iniziale



**Epatomegalia:**  
margine inferiore X cm  
sotto arcata costale  
in particolare lobo sinistro  
(epigastrio)

**Margine:**  
Irregolare talvolta tagliente

**Consistenza :**  
aumentata (dura)

Cirrosi avanzata



**Fegato piccolo:**  
apprezzabile a volte solo  
margine inferiore del  
lobo sinistro in inspirazione

**Margine:**  
Molto irregolare/nodulare

**Consistenza :**  
molto aumentata

# ESAME OBIETTIVO DEL FEGATO

## Ma il fegato fa male?

Il fegato non fa solitamente male spontaneamente [dolore] o alla palpazione [dolorabilità],  
tranne quando si hanno:

- patologie vie biliari (colecisti, coledoco, ....)
- interessamento della capsula che riveste l'organo, in particolare in caso di distensione da aumento massivo, specialmente se acuto, delle dimensioni dell'organo

Pertanto, quando il paziente riferisce mi fa male il fegato, bisogna pensare che la sede del dolore sia a possibile partenza dagli organi circostanti.

# **PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA**

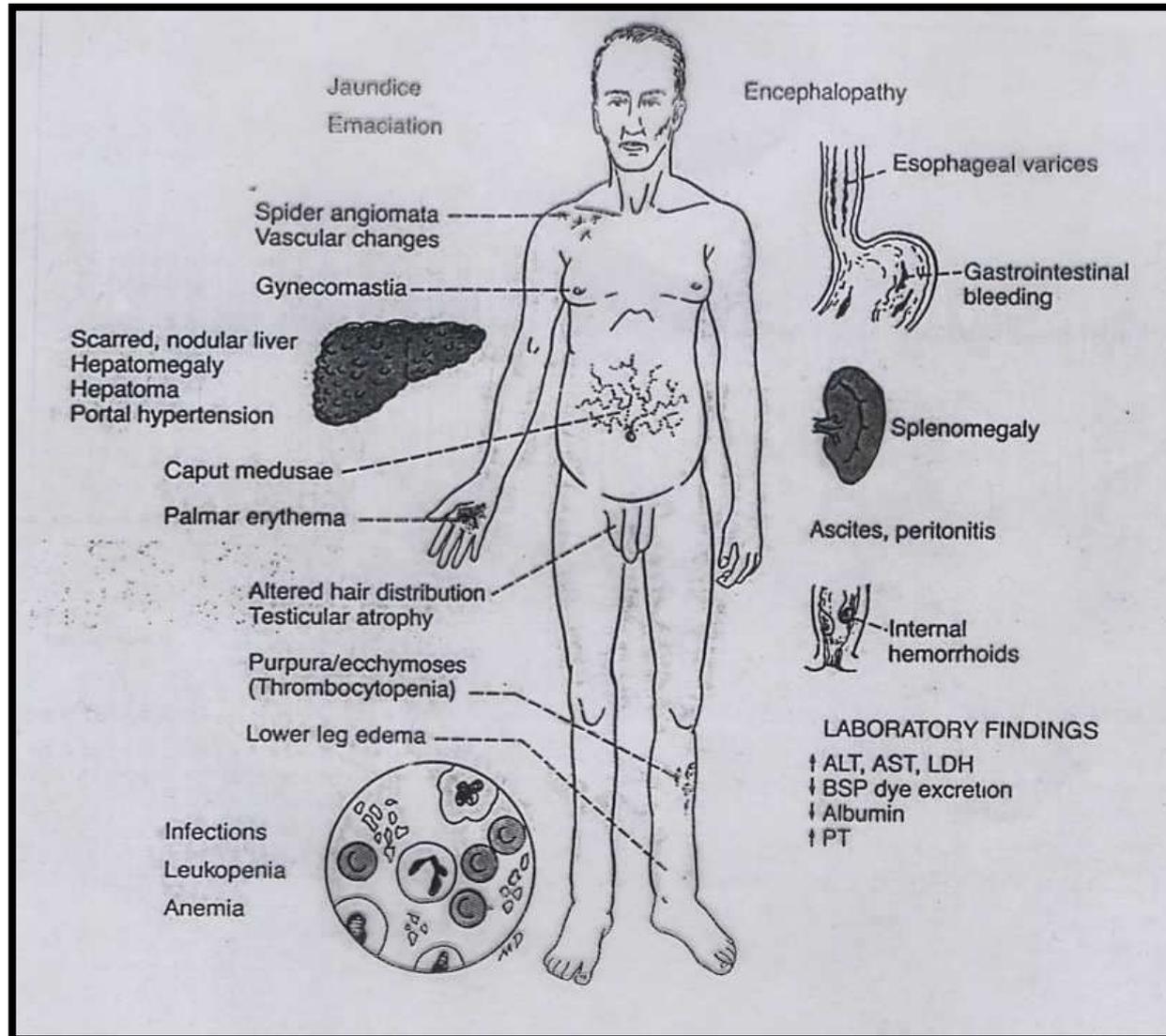
## **ESAME OBIETTIVO**

**I segni e sintomi della cirrosi epatica sono conseguenti ai seguenti meccanismi fisiopatologici, che agiscono da soli o più frequentemente in combinazione:**

- **progressivo esaurimento funzionale del fegato (insufficienza epatica)**
- **ipertensione portale**
- **alterazioni dell'emodinamica sistemica**
- **stato infiammatorio cronico**

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ESAME OBIETTIVO



# Sano

# ITTERO

# Cirrosi

Catabolismo eritrociti

Catabolismo eritrociti

Enzimi eminici

Eritropoiesi inefficaci

Enzimi eminici

Eritropoiesi inefficaci

Bilirubina non coniugata

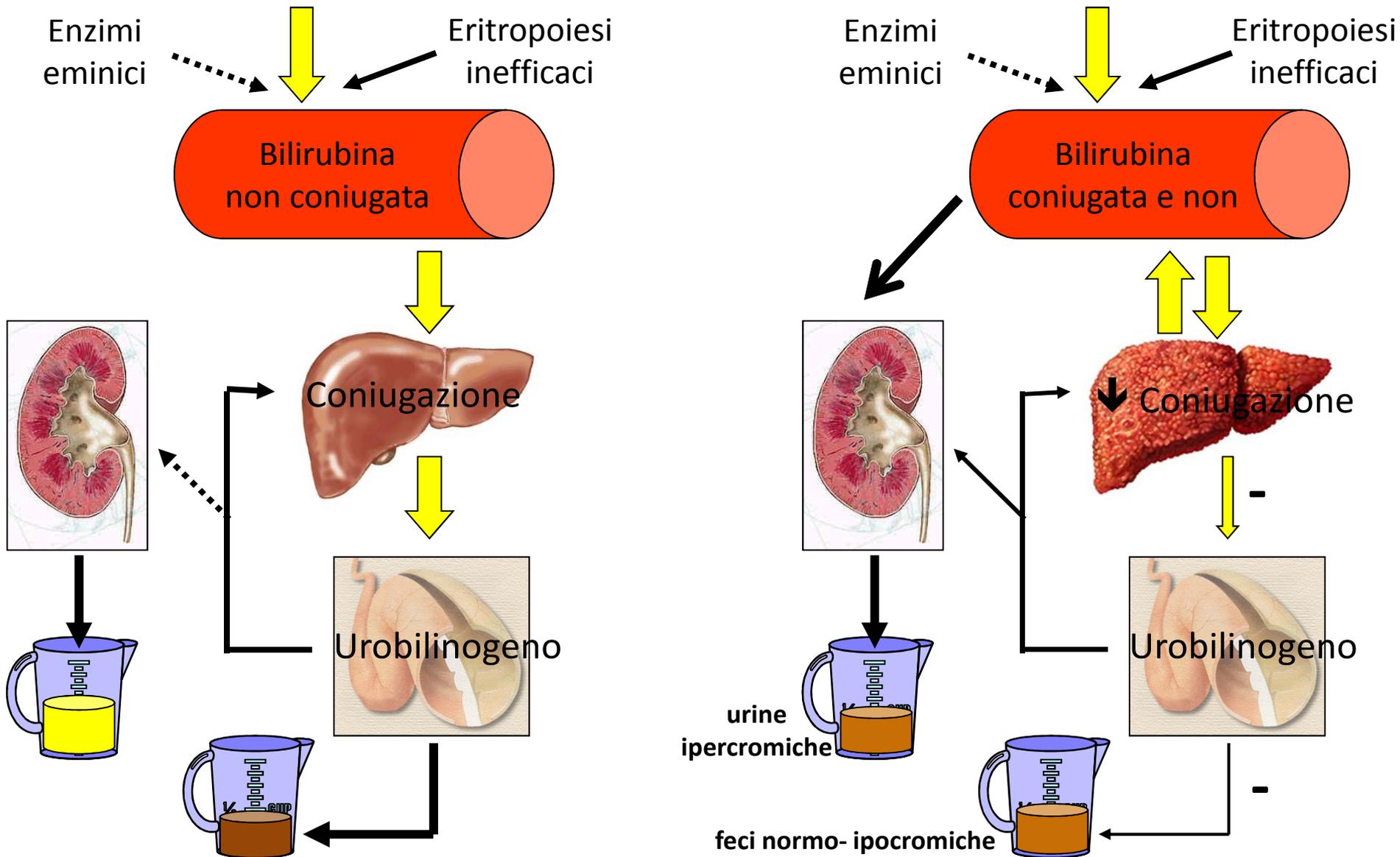
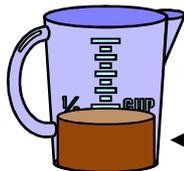
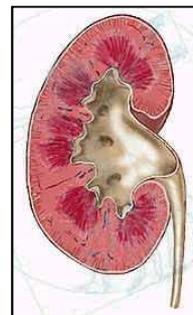
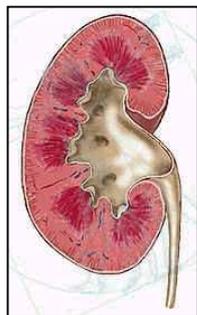
Bilirubina coniugata e non

Coniugazione

Coniugazione

Urobilinogeno

Urobilinogeno

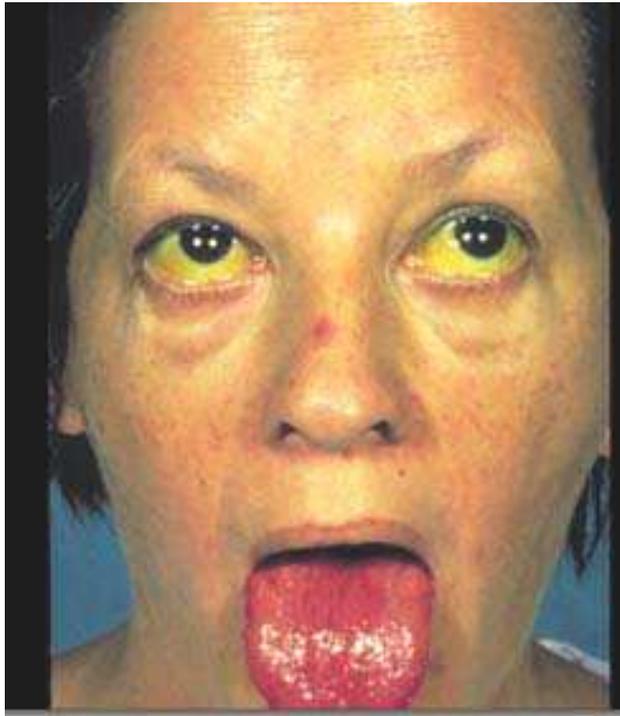


# ITTERO



## **Subittero**

Colorazione giallastra delle sclere e della mucosa sottolinguale  
(bilirubinemia > 2 mg/dL)



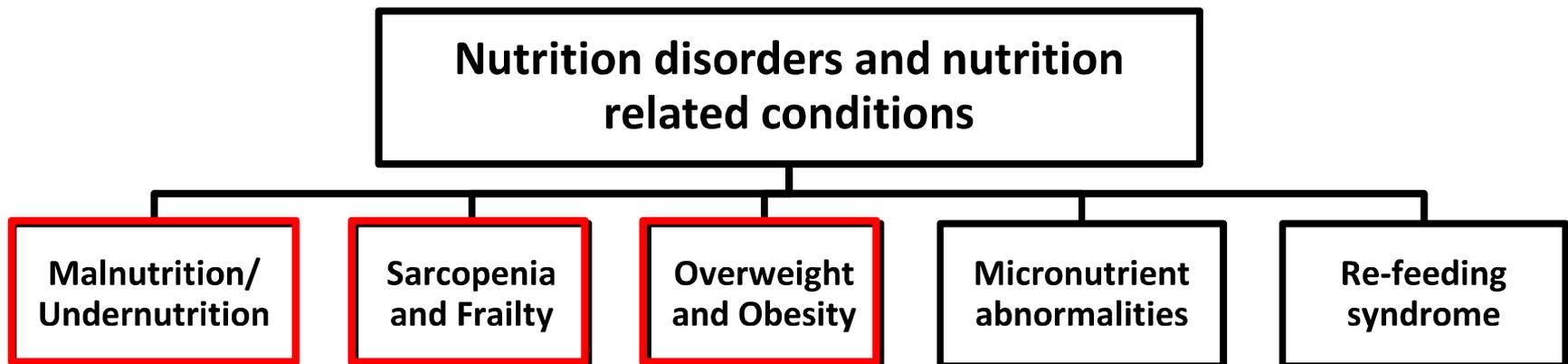
## **Ittero**

Colorazione giallastra della cute  
(bilirubinemia > 3 mg/dl sino a 50 mg/dl)

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## DISTURBI NUTRIZIONALI

### CLASSIFICAZIONE



# DEFINITIONS

## **Malnutrition (synonym: undernutrition)**

A state resulting from lack of intake or uptake of nutrition that leads to altered body composition (decreased fat free mass) and body cell mass leading to diminished physical and mental function and impaired clinical outcome from disease.

Different sets of criteria exist for the diagnosis of malnutrition.

## **Sarcopenia**

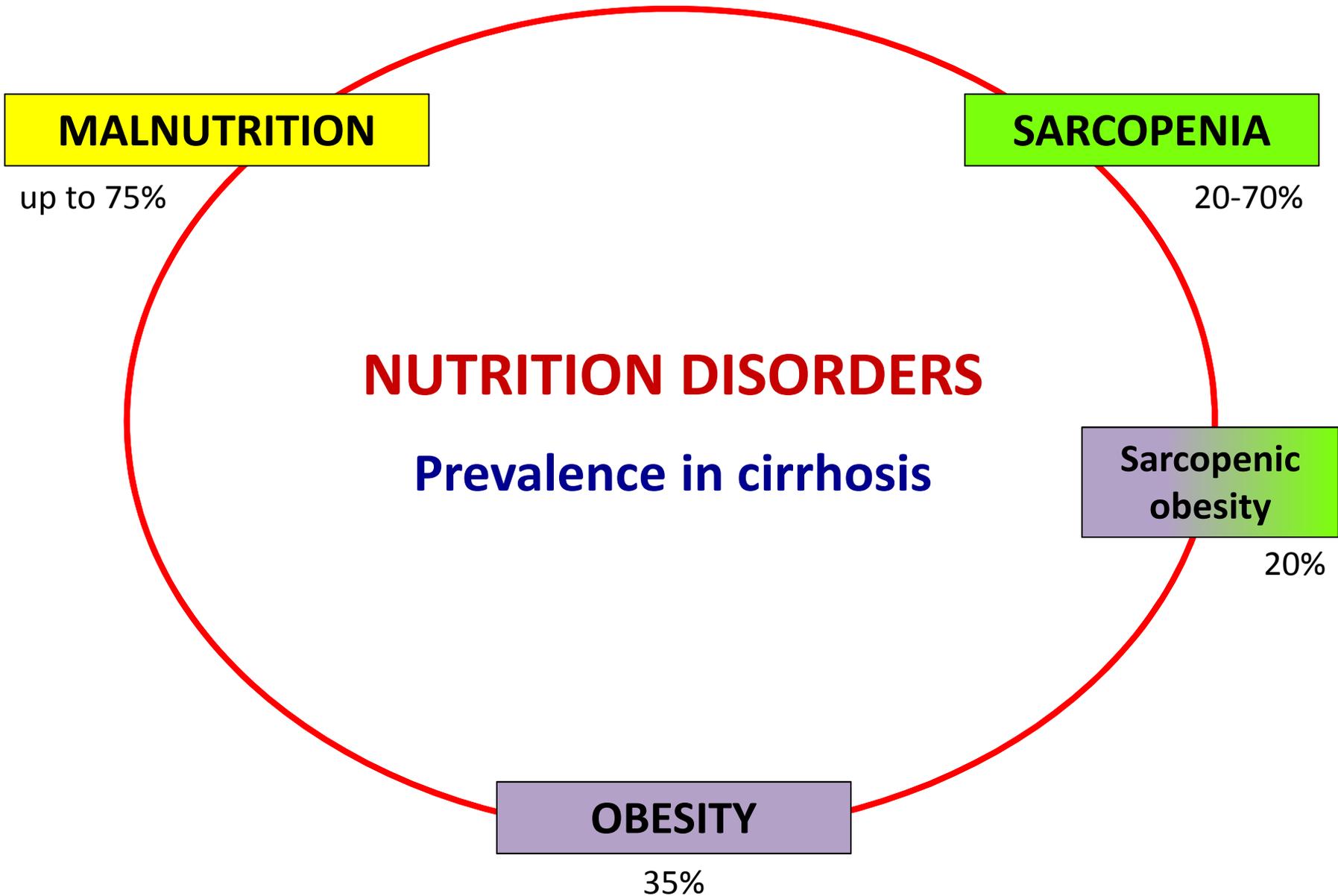
A syndrome of its own characterized by the progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, strength and function (performance) with a consequent risk of adverse outcomes.

Diagnostic criteria for sarcopenia depend upon the type of methodology used.

## **Obesity**

Abnormal or excessive fat accumulation that may impair health.

Overweight and obesity are usually classified according the BMI.



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## DISTURBI NUTRIZIONALI



### Classico quadro di cirrosi scompensata:

- Giallo (ittero)
- Magro con perdita di masse muscolari (malnutrizione/sarcopenia)
- Addome voluminoso (ascite)

# **PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA**

## **MALNUTRIZIONE**

### **CAUSE DI MALNUTRIZIONE:**

- **Anoressia**
- **Nausea e ingombro addominale**
- **Maldigestione**
- **Ridotto assorbimento**
- **Alterato metabolismo**
- **Alimentazione inadeguata**
- **Digiuni frequenti (complicanze cliniche, procedure sanitarie)**

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

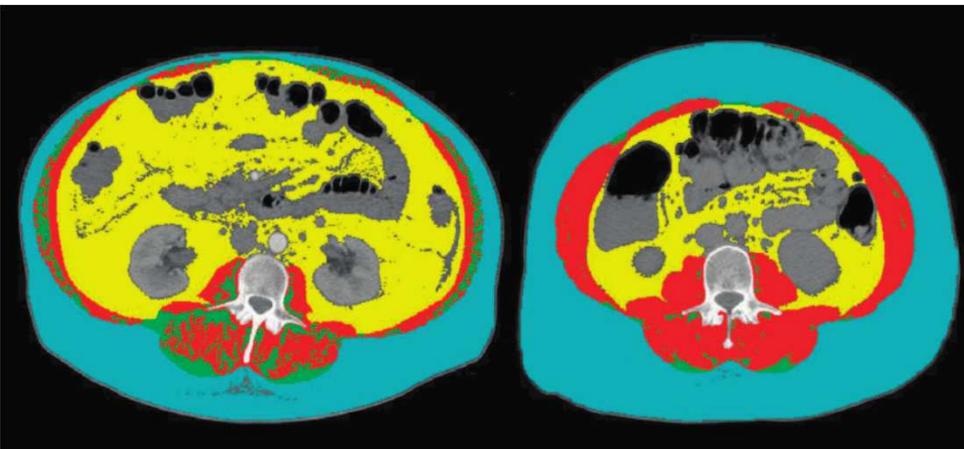
## SARCOPENIA



Perdita massa muscolare

CIRROSI

NORMALE



**Lumbar 3<sup>rd</sup> Skeletal Muscle index  
(L3 SMI)**

Sum of the areas of all skeletal muscles  
at the level of the 3<sup>rd</sup> lumbar vertebra  
normalized for stature

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## DISTURBI NUTRIZIONALI



.... ma può essere anche così!

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## SEGNI LEGATI ALLA SINDROME CIRCOLATORIA IPERDINAMICA

VASODILATAZIONE ARTERIOLARE  
(↓ resistenze vascolari periferiche)

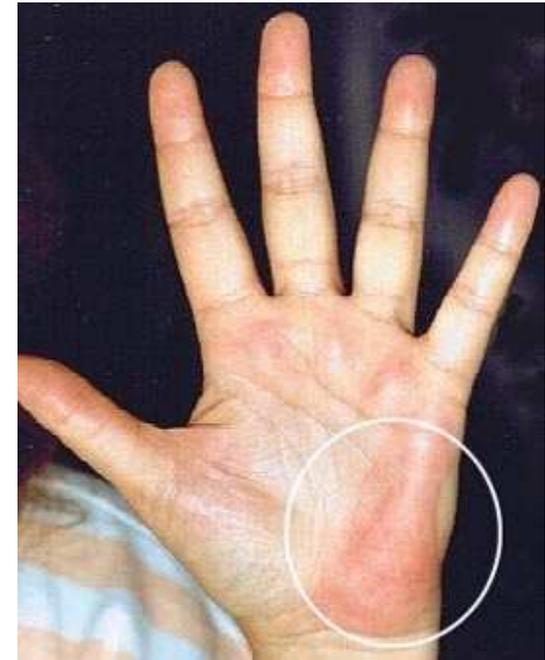
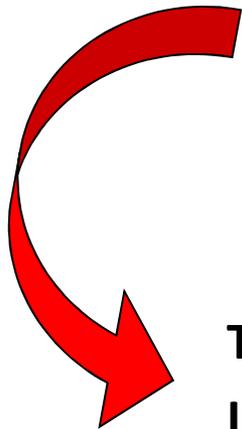


IPOVOLEMIA EFFICACE



Eritema palmare

Tachicardia  
Ipotensione arteriosa



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## GINECOMASTIA



- Presente **solo nel maschio** e consiste nell'aumento delle dimensioni della mammella dovuto a **eccessivo sviluppo della ghiandola mammaria**;
- Solitamente è **bilaterale** e si può associare a **dolorabilità** della mammella.
- E' determinata dall'**incapacità** del fegato di inattivare gli estrogeni circolanti.
- Si può accompagnare ad **atrofia testicolare, diminuzione della libido, impotenza e perdita di peli del viso, del torace e delle ascelle**.
- Viene favorita anche dall'utilizzo della classe di **diuretici antagonisti dell'aldosterone**.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## SPIDER NAEVI



Angiomi stellati o aracnoidei che si formano sulla pelle, in particolare quella della schiena come piccole macchie circondate da sottili vasi sanguigni dovuti ad alterazioni dei vasi periferici.

Particolarmente frequenti nei pazienti con cirrosi alcolica.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## LESIONI DA GRATTAMENTO e PRURITO



Il prurito è un sintomo che può causare un significativo fastidio; se intenso, provoca il riflesso o il desiderio irrefrenabile di grattarsi, che può provocare escoriazioni della cute, cui possono sovrapporsi infezioni secondarie dei tessuti lesi.

Il prurito deriva dall'accumulo, nel sangue e altri tessuti, di sostanze normalmente secrete dalla bile.

Pertanto è frequente nella cirrosi in particolare nelle forme colestatiche (colangite biliare primitiva) e negli itteri ostruttivi.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ECCHIMOSI ED EMATOMI

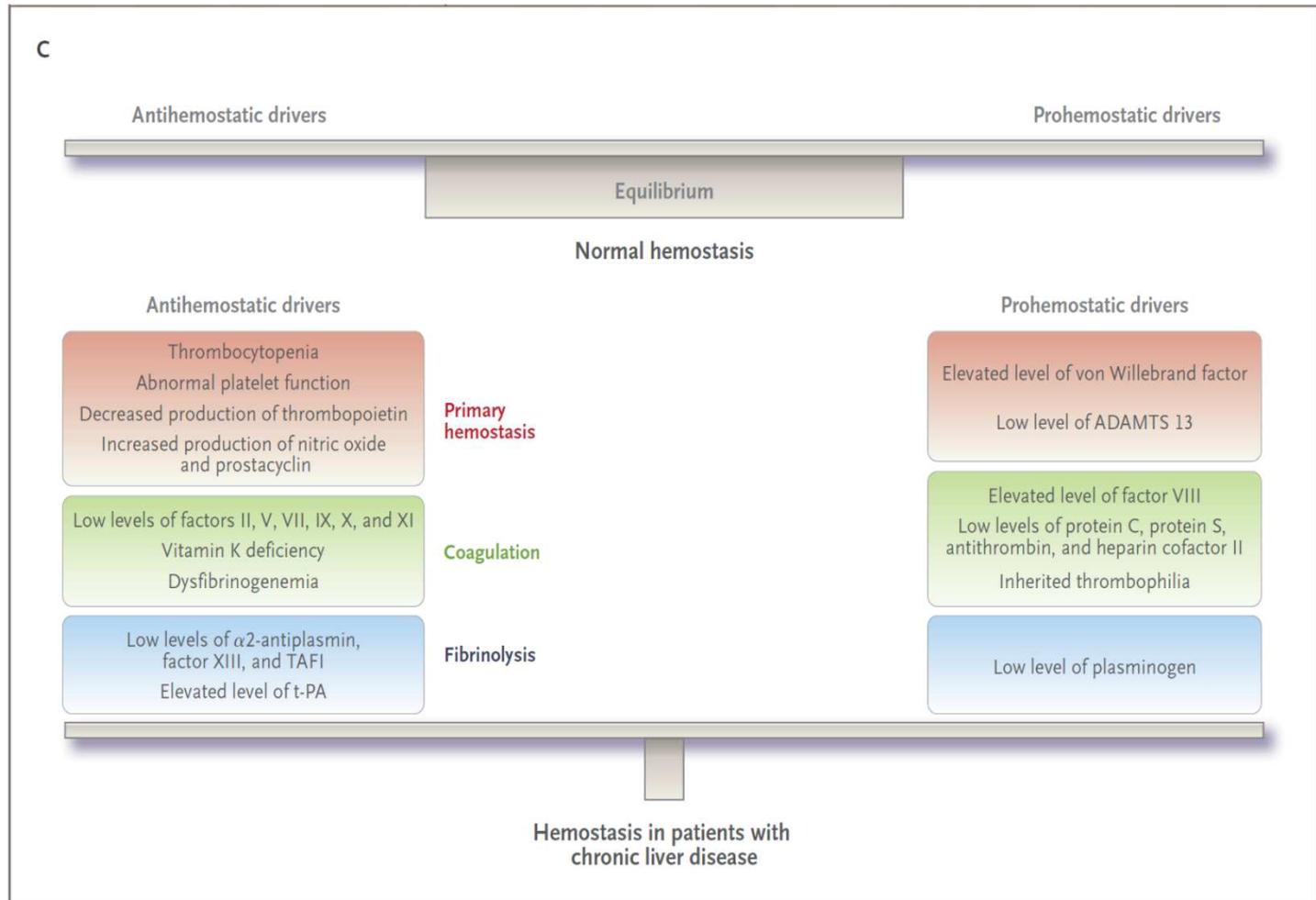


Predisposizione alla formazione di **ematomi**, di **ecchimosi**, di porpora e di petecchie a causa di una insufficiente produzione di fattori della coagulazione da parte del fegato e della riduzione del numero di piastrine.  
Possibile anche epistassi dal naso.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

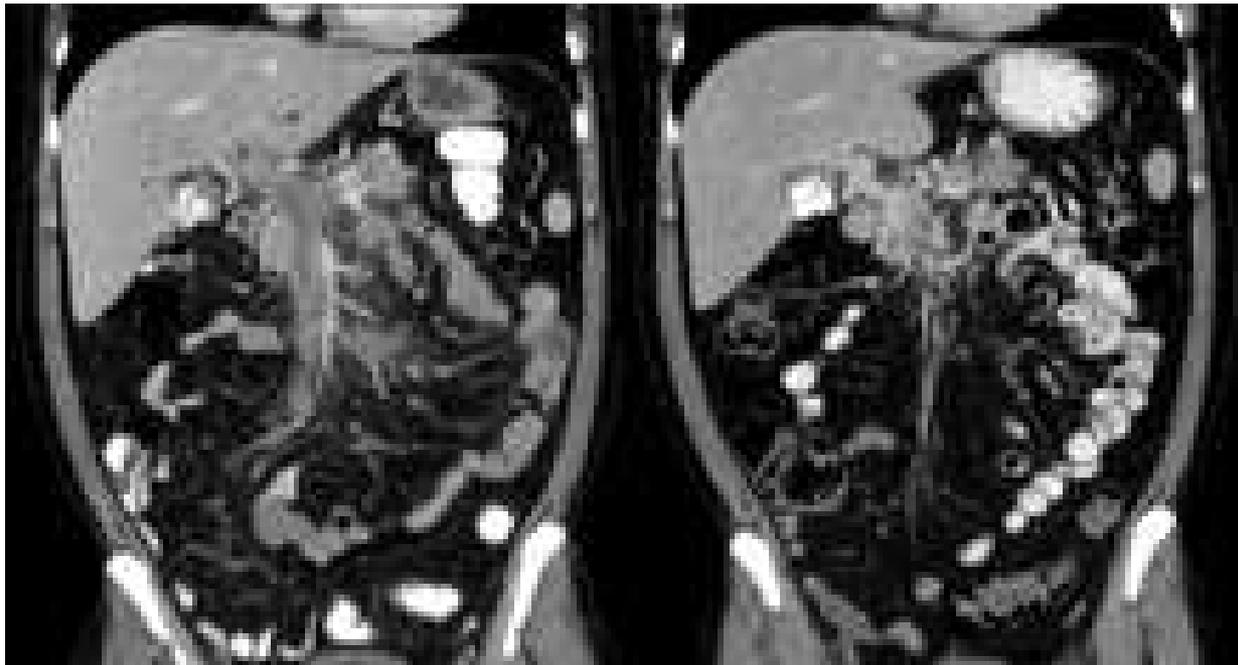
## COAGULOPATIA

Il bilancio coagulativo è conservato nel paziente con cirrosi , ma l'equilibrio è labile e può essere alterato in entrambe le direzioni favorendo il sanguinamento o i fenomeni trombotici.



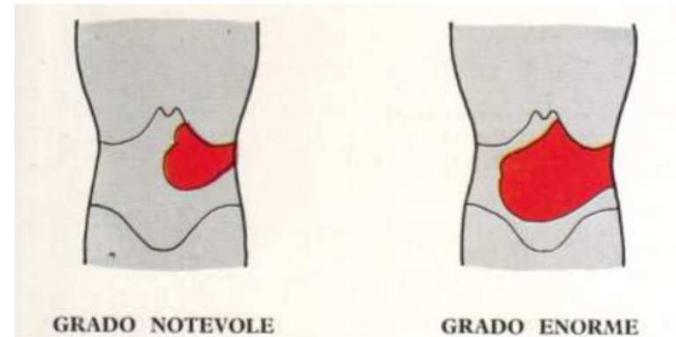
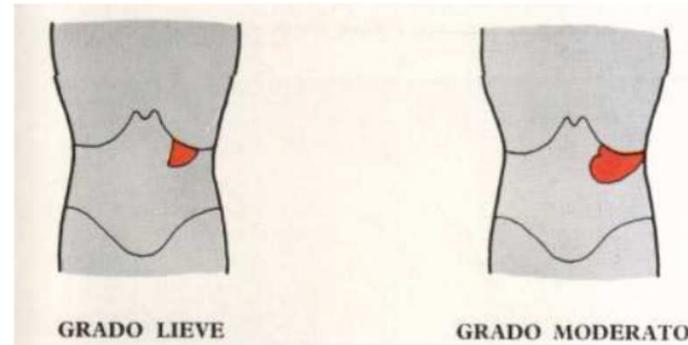
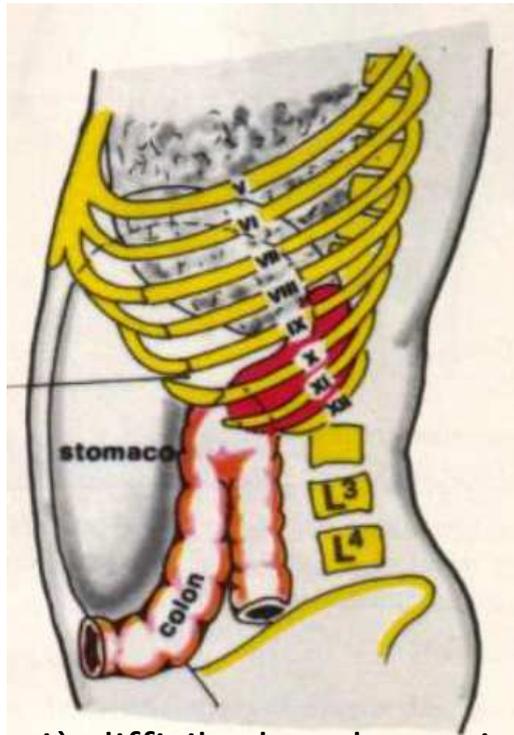
**PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA**

**TROMBOSI PORTALE**



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## SPLENOMEGALIA



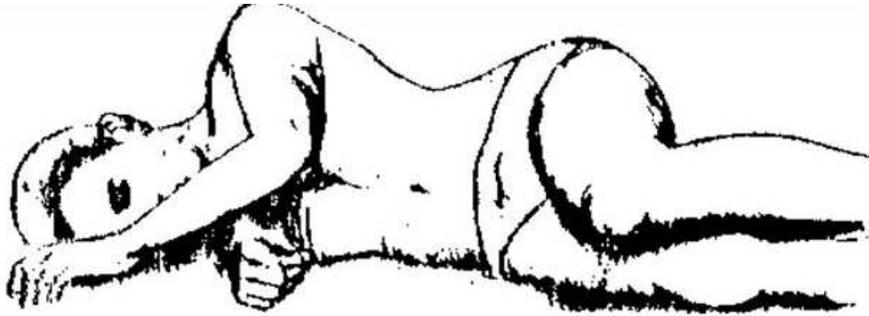
La milza è più difficile da palpare rispetto al fegato.

E' importante iniziare la palpazione più in basso dell'arcata, a sinistra, per non mancare un margine inferiore sito molto più in basso alla posizione normale.

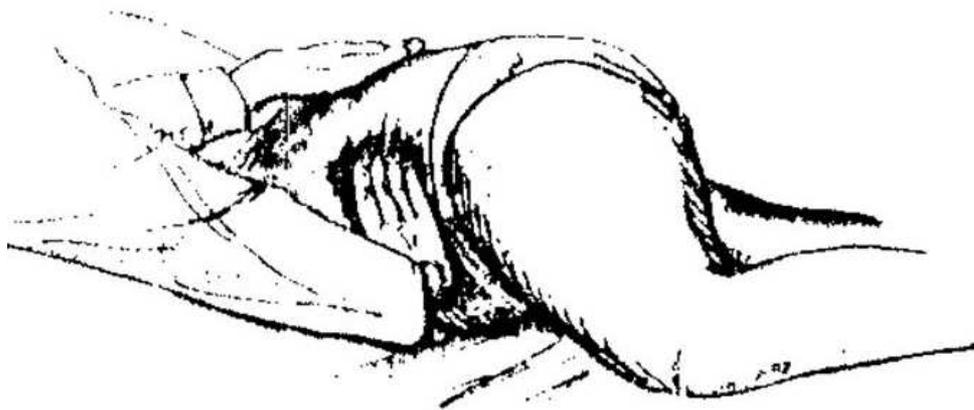
La milza in condizioni fisiologiche non è accessibile alla palpazione; può diventarlo in caso di ipertensione portale e di malattie del sistema linfatico o del reticolo-endotelio, che ne determinano un notevole ingrossamento.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## SPLENOMEGALIA



Un modo per rendere la milza più accessibile alla palpazione è far distendere il paziente sul fianco destro e fargli sollevare sopra la testa il braccio sinistro.



In questa posizione ed in inspirazione profonda la milza scende in basso, ed una palpazione spinta ben al disotto dell'arcata costale di solito riesce a raggiungerne almeno il polo inferiore.

Anche per la milza è importante notare le condizioni del margine e della superficie, nonché la consistenza dell'organo.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## SPLENOMEGALIA e IPERSPLENISMO

La **splenomegalia** determina **sequestro** a livello della milza del sangue e delle sue componenti.

Si associa a **ipersplenismo** (accentuazione della attività di rimozione fisiologica delle cellule del sangue senescenti o alterate).

Il risultato è una riduzione del numero circolante di piastrine (piastrinopenia), globuli bianchi (leucopenia) e globuli rossi (anemia).

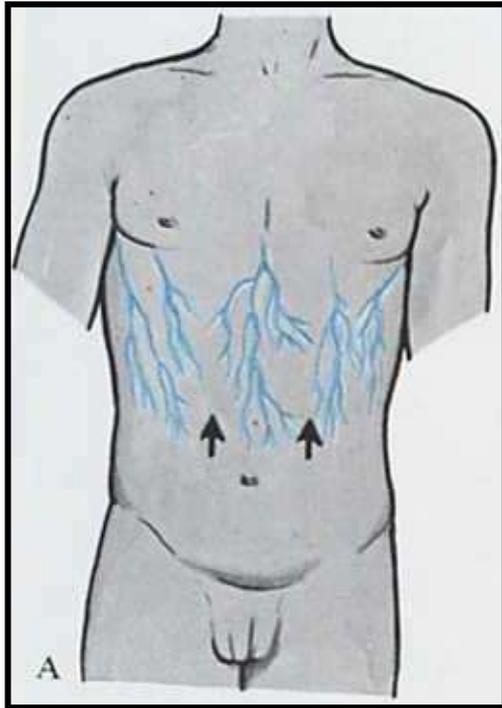
La **piastrinopenia** aumenta progressivamente con l'avanzare della malattia e dell'ipertensione portale e può essere anche molto severa.

La **leucopenia** è di **grado variabile**; generalmente **di minore gravità** è l'effetto sui **globuli rossi**.

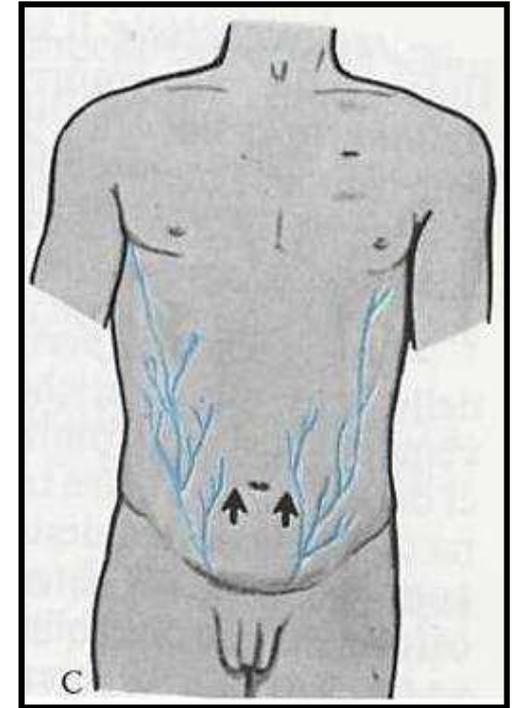
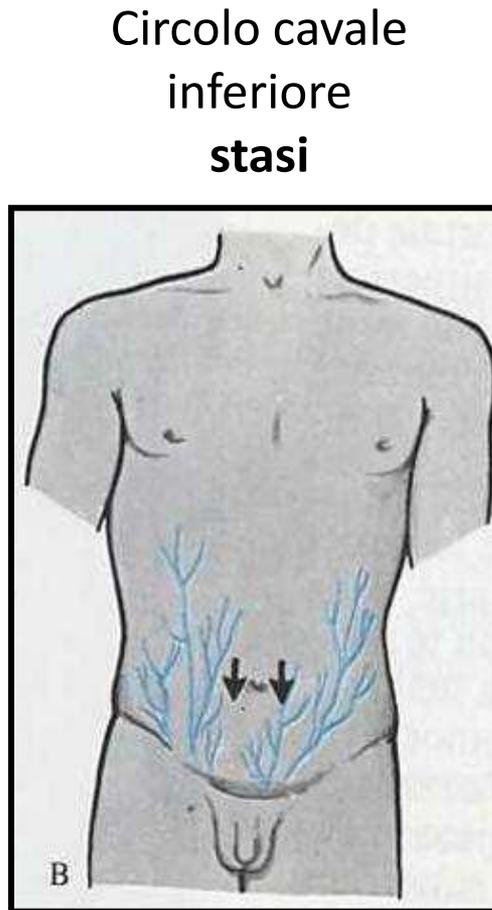
Si parla di **pancitopenia** quando sono interessate tutte e tre le serie delle cellule del sangue.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## CIRCOLI COLLATERALI ADDOMINALI



Circolo  
porta-cava



Circolo cavale  
inferiore  
**ostruzione**

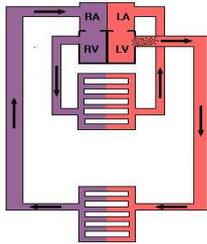
**PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA**  
**CIRCOLI COLLATERALI ADDOMINALI**

**CAPUT MEDUSAE**



# ASCITES PATHOPHYSIOLOGY

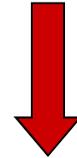
**SPLANCHNIC  
VASODILATION**



**EFFECTIVE  
HYPOVOLEMIA**



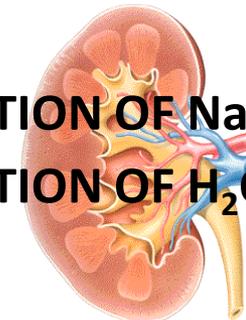
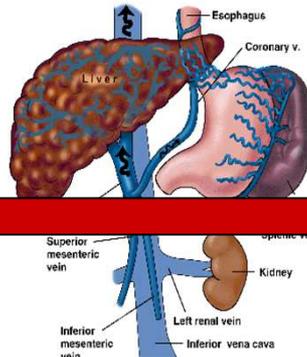
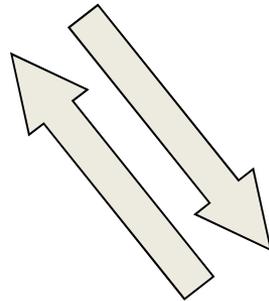
**RAAs  
SNS  
ADH**



**REDUCED  
RENAL  
PERFUSION**



**RETENTION OF Na<sup>+</sup>  
RETENTION OF H<sub>2</sub>O**



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ASCITE



L'ottusità del liquido ascitico è disposta in basso e sui fianchi, con limite superiore concavo verso l'alto. Al di sopra della zona ottusa vi è un'area con timpanismo accentuato ove le anse vengono a contatto con la parete. La ricerca dell'ascite va fatta compiendo una percussione raggiata partendo dall'ombelico. Una volta identificata l'ottusità caratteristica si ottiene la conferma variando il decubito del paziente.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

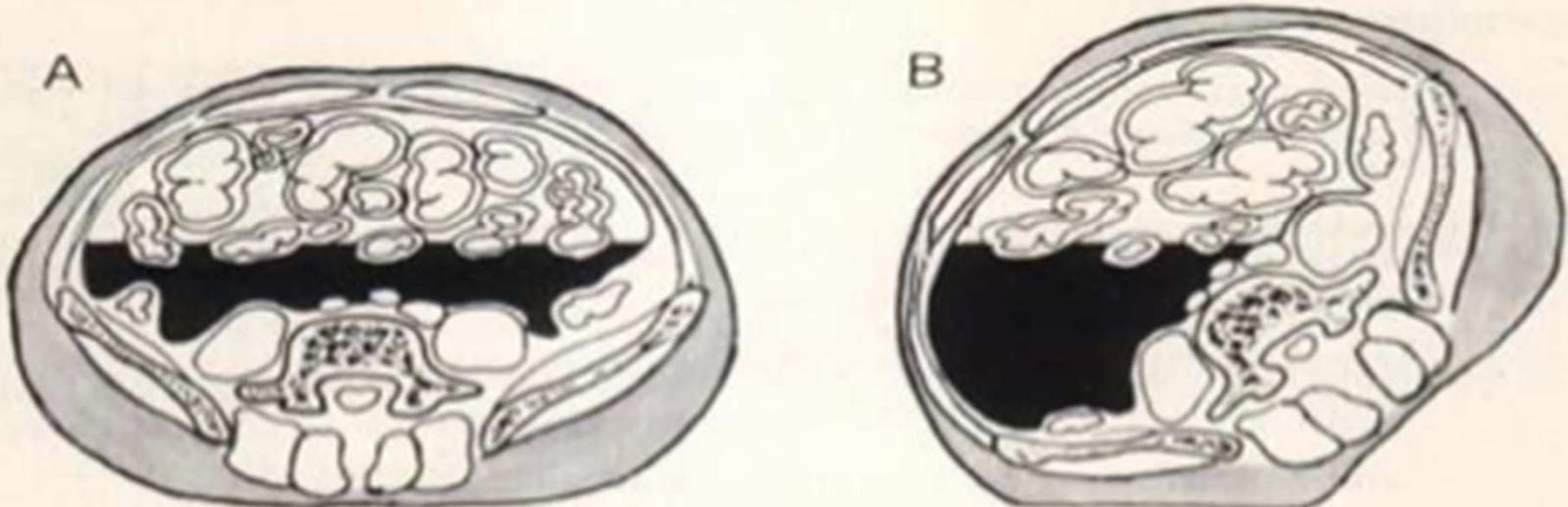
## ASCITE



Ascite apprezzabile all'esame obiettivo: > 500 cc

Mal valutabile in presenza di obesità addominale

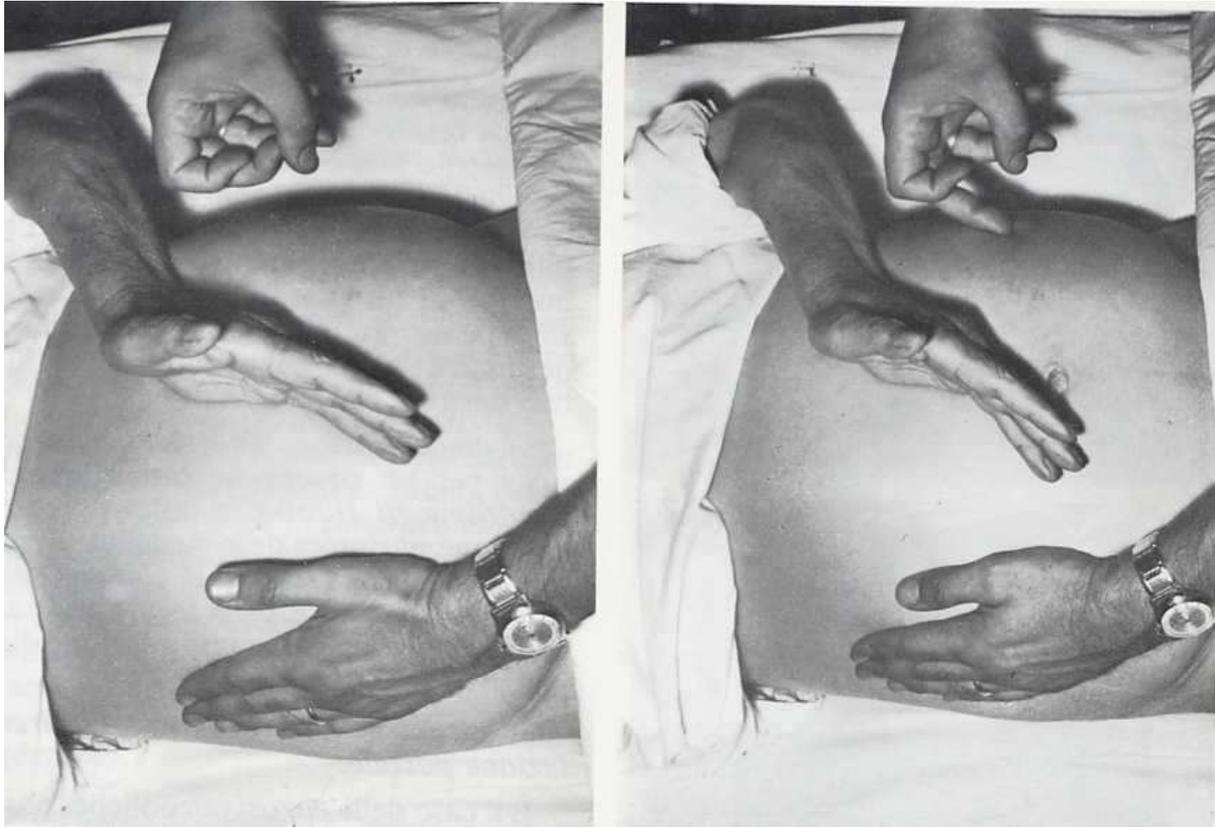
### FLUIDO LIBERO NELLA CAVITA' PERITONEALE.



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ASCITE

### SEGNO DEL FIOTTO

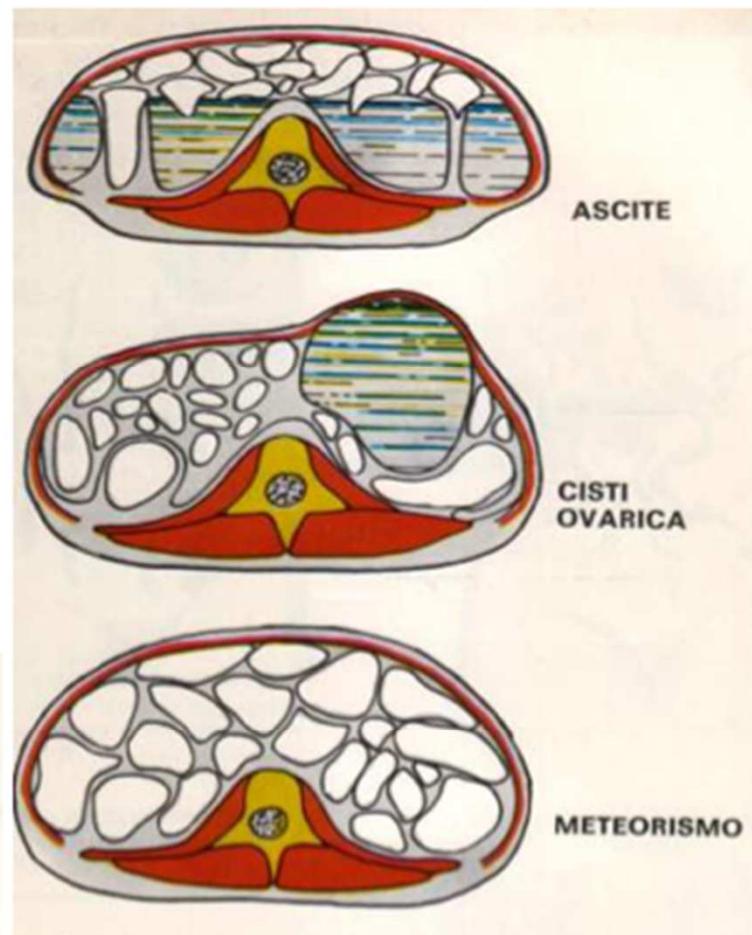


In caso di ascite almeno moderata la percussione con una mano a piatto su di un lato causerà un effetto di movimento dell'onda di liquido che può essere percepito in modo distintivo dall'altra mano posta a piatto sul lato opposto dell'addome.

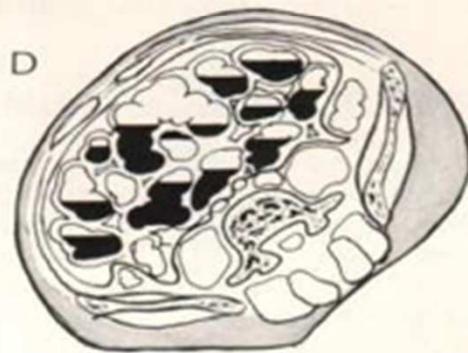
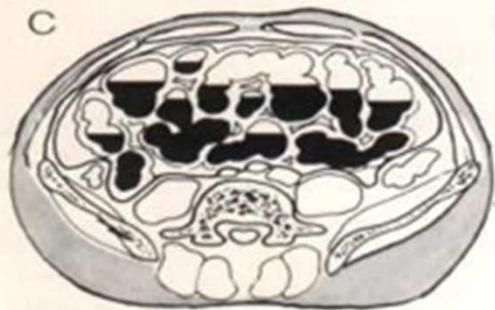
# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ASCITE

### DIAGNOSI DIFFERENZIALE



### FLUIDO CONTENUTO ENTRO LE ANSE INTESTINALI



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ASCITE

### Segni e sintomi correlati all'ascite

- Aumento del peso corporeo e della circonferenza addominale
- Talvolta associata ad edemi declivi
- Astenia e dispnea da sforzo e se massiva a riposo (sindrome respiratoria restrittiva)
- Dolore da tensione addominale
- Ernia ombelicale e inguinale (rischio di incarcerazione)
- Se comparsa di dolore, febbre, diarrea, encefalopatia epatica, peggioramento del quadro clinico: **pensare a infezione del liquido ascitico (peritonite batterica spontanea)**

# EVALUATION OF PATIENTS WITH ASCITES

## HEMODYNAMICS

- arterial pressure
- heart rate

## LIVER FUNCTION

- White Blood Cell count
- C-reactive protein

## LIVER FUNCTION

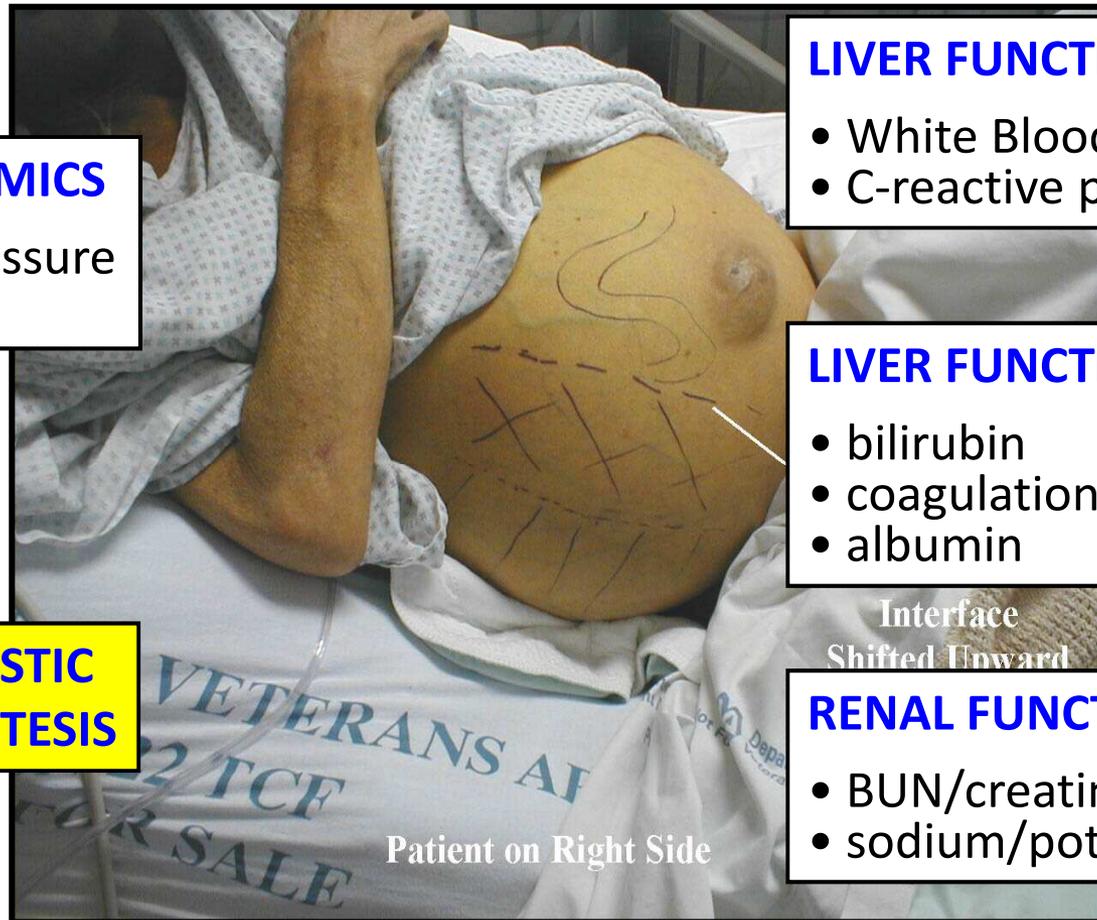
- bilirubin
- coagulation
- albumin

Interface  
Shifted Forward

## DIAGNOSTIC PARACENTESIS

## RENAL FUNCTION

- BUN/creatinine
- sodium/potassium



Patient on Right Side

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## IDROTORACE

### DEFINITION

- pleural trasudative effusion
- greater than 500 ml
- patients with portal hypertension
- no other underlying primary cardiopulmonary disease

### INCIDENCE

- 6-15% of patients with cirrhosis
- 79.5% right sided
- 17.5% left sided
- 3% bilateral

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## IDROTORACE

### PATHOPHYSIOLOGY

Passage of ascitic fluid from the peritoneal to the pleural cavity through diaphragmatic defects

- Ascites alters the pressure gradient between the intrathoracic and the intra-abdominal regions
- Up to 20% of patients with hepatic hydrothorax have no clinically significant ascites



### CLINICAL PRESENTATION

Typically a cirrhotic patient who develops a unilateral (mainly right-sided) pleural effusion

- Cough, dyspnea, hypoxia, respiratory failure
- Asymptomatic

**Patients can tolerate up to 5-8 L of ascites, but only 1-2 L of hydrothorax cause symptoms**

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA

### DEFINITION

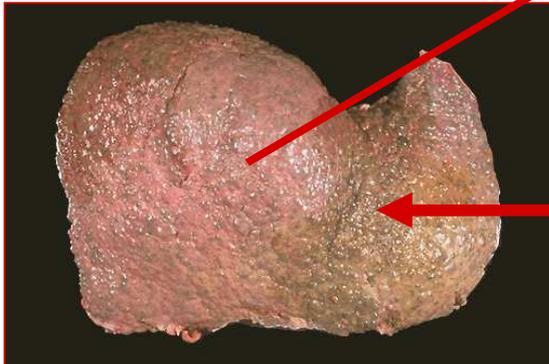
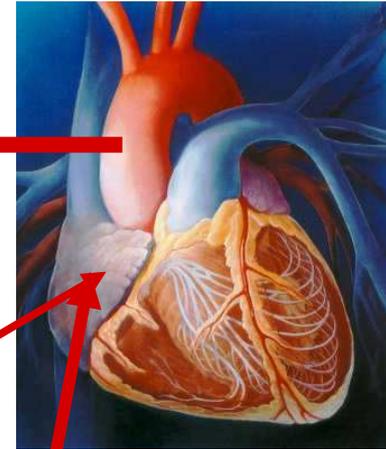
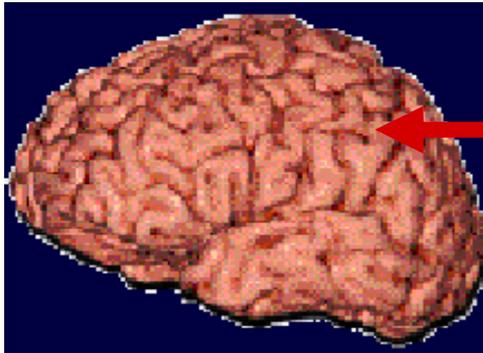
Hepatic Encephalopathy is a brain dysfunction caused by liver insufficiency and/or porto-systemic shunting; it manifests as a wide spectrum of neurological or psychiatric abnormalities ranging from subclinical alterations to coma.

Encephalopathy: diffuse disturbance of brain function

Hepatic: casual connection to liver disease

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA



**NH<sub>3</sub>**  
**Altre tossine**

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

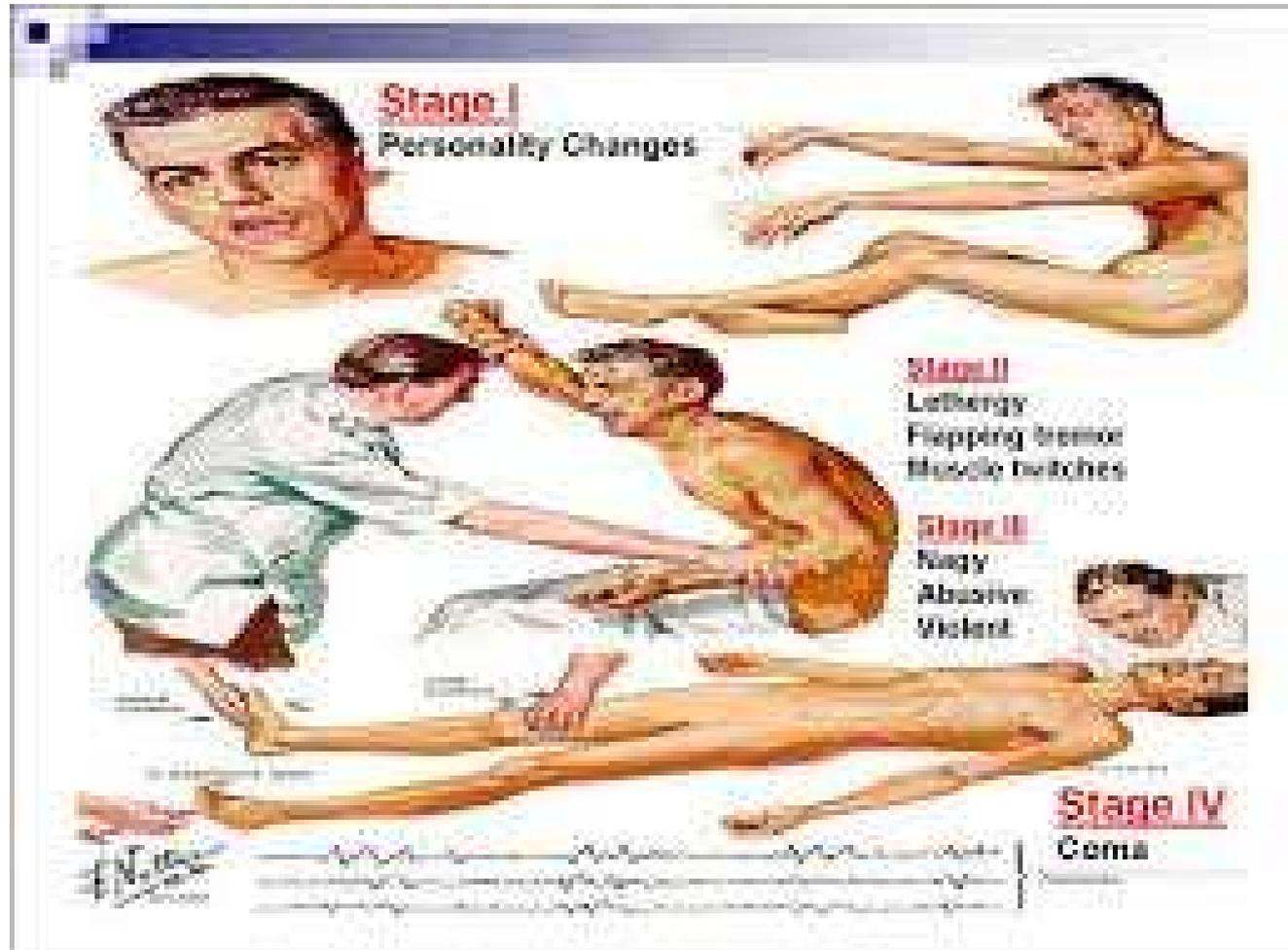
## ENCEFALOPATIA EPATICA

### WEST HAVEN SCALE

Grado	Stato Coscienza	Comprensione e comportamento	Rilievi neurologici
0	Normale	Normale	Obiettività negativa, anormali test psicomotori ( encefalopatia minima)
1	Modesta alterazione coscienza	Diminuzione tempo attenzione; difficoltà nell' addizione sottrazione	Flapping (battito d'ali) o tremori
2	Letargia	Disorientamento, turbe comportamentali	Evidente flapping; impaccio eloquio
3	Sonnolenza risvegliabile	Grave disorientamento, comportamenti bizzarri	Ipertonia e mioclonia, iperiflessia
4	Coma	Coma	Postura decerebrata

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

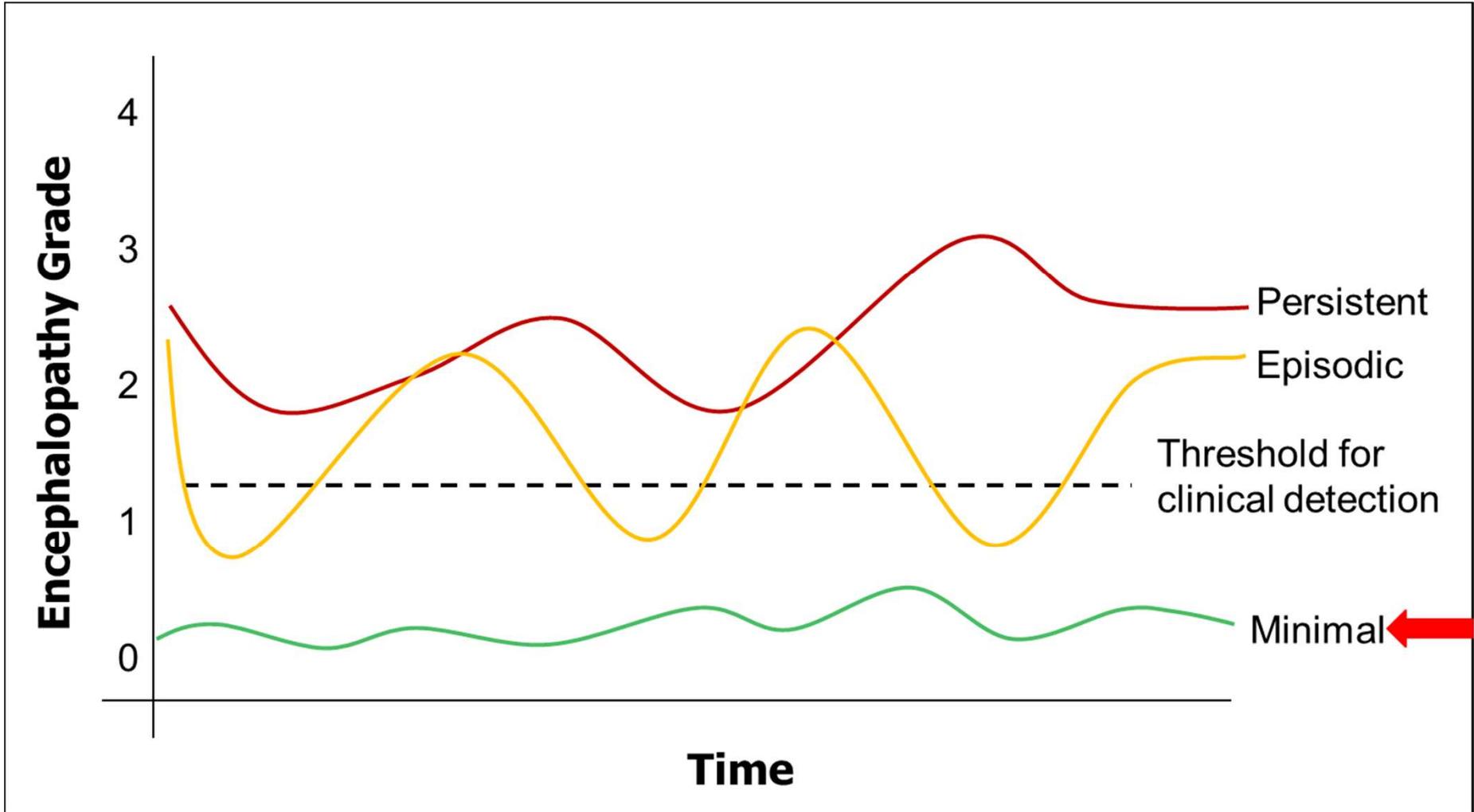
## ENCEFALOPATIA EPATICA



Le **asterixi** o **flapping tremors** costituiscono un segno patologico dovuto a encefalopatia epatica. Chiedendo al soggetto di porre le braccia distese davanti a sé con i polsi in dorsiflessione e dita a ventaglio, si può rilevare un tremore grossolano a scosse ampie aritmiche dette a "battito di farfalla" (flapping), date da perdite intermittenti del tono muscolare; la postura viene anche temporaneamente abbandonata per rilasciamento del polso per essere subito riassunta (asterissi).

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA



# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA

Alterazioni neuropsicologiche NON rilevabili all'esame clinico con test convenzionali, né percepite dal paziente

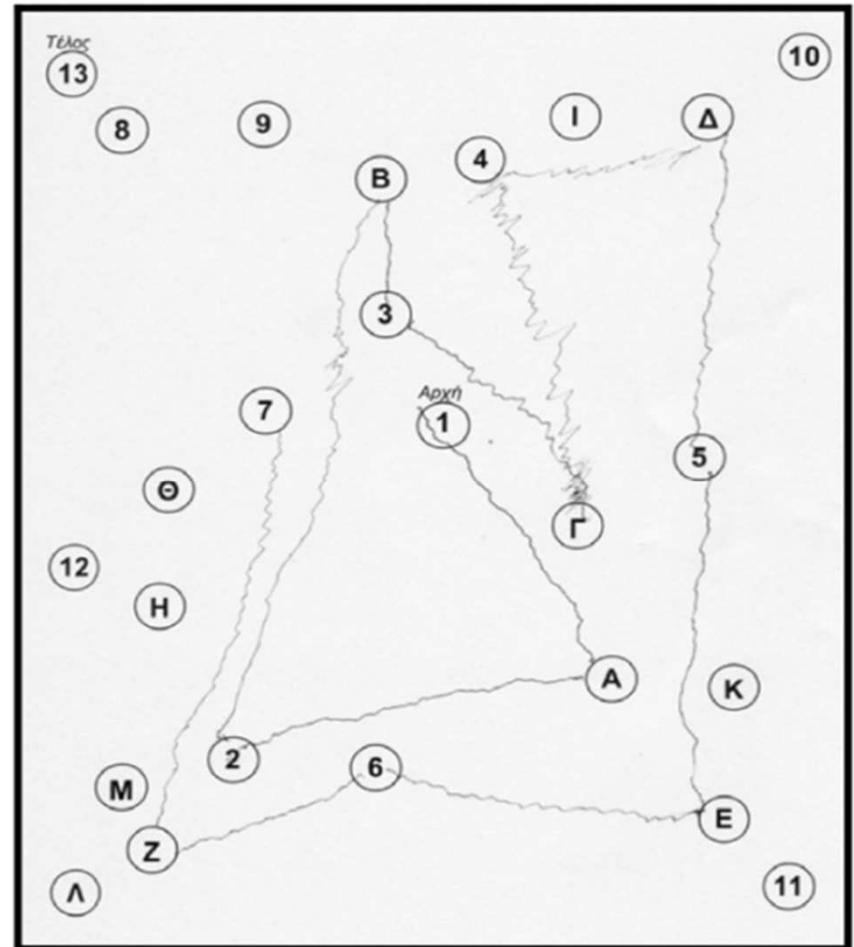
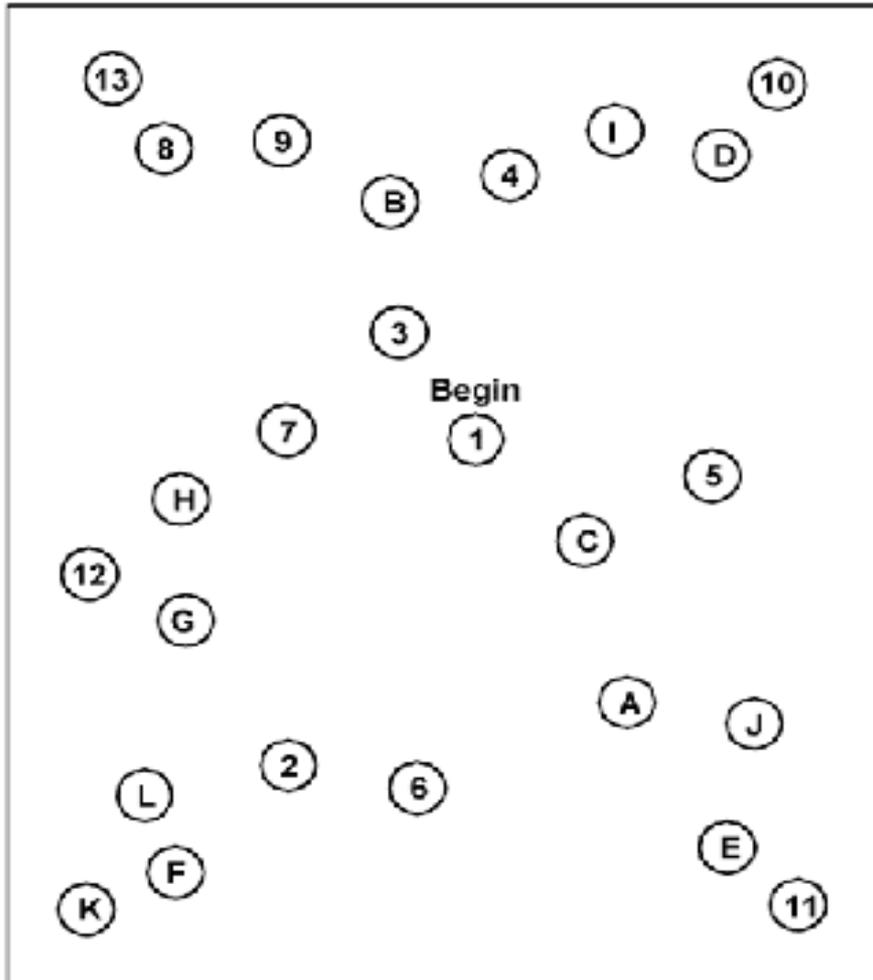
**Table 2 | Proposed classification of the spectrum of neuro-cognitive impairment in cirrhosis**

	Unimpaired	Covert HE	Overt HE
Mental status	Not impaired	Not impaired	From disorientation through coma
Specialised tests (according to local expertise)	Not impaired	Impaired	Not specifically required but will be abnormal
Asterixis	None	None	Present (except in coma)

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA

### TRAIL MAKING TEST



# **ESAMI DI LABORATORIO**

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

In considerazione della grande varietà di funzioni svolte dal fegato, in presenza di una malattia epatica accertata o sospetta, si possono eseguire una serie di test laboratoristici. I test possono essere distinti in diversi livelli, anche se la sequenza non deve essere necessariamente rispettata sulla base di quanto si desume dal quadro clinico complessivo.

I ***test di primo livello***, facilmente eseguibili e poco costosi, danno un'indicazione sull'esistenza, l'estensione e il tipo di danno epatico, fornendo informazioni utili a differenziare i principali quadri clinici (ostruzione del tratto biliare, danno acuto epatocellulare, malattia epatica cronica).

I **test di secondo e terzo livello** servono generalmente a diagnosticare la causa eziologica della malattia epatica e valutare il grado di compromissione della funzione epatica.

**L'uso di più esami di laboratorio migliora le possibilità di rilevare anomalie epatobiliari, aiuta nel differenziare le patologie sospettate clinicamente e nel definire la gravità della malattia epatica.**

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Test di screening per diagnosi di epatopatia

### Transaminasi

- Alanina aminotrasferasi (ALT) o transaminasi glutammico piruvica (GPT)
- Aspartato aminotrasferasi (AST) o transaminasi glutammico ossalacetica (GOT)
  - espressione di danno parenchimale da qualsiasi causa.
  - ALT più specifica per fegato di AST (espressione anche di danno muscolare)
  - rapporto ALT/AST è generalmente superiore a 1 nelle epatopatie croniche, tranne in caso di danno da alcol e/o di cirrosi

### Enzimi di colestasi

- Gamma-glutamiltanspeptidasi (gamma-GT)
- Fosfatasi alcalina (ALP)
  - Se aumento di entrambi: colestasi intraepatica (CBP) o ostruzione vie biliari
  - Se aumento isolato di ALP: patologia ossea
  - Se aumento isolato di gamma-GT: induzione enzimatica, uso di alcol, farmaci, danno epatico quando associato ad aumento transaminasi)

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Test di screening per diagnosi di epatopatia

### **Bilirubina totale e frazionata (diretta o coniugata e indiretta o non coniugata)**

- **iperbilirubinemia non coniugata:** eccesso di emolisi, difetto di captazione o dell'attività glicuronil-transferasica, difetto genetico, danno epatico;
- **iperbilirubinemia coniugata:** difetto di escrezione nel capillare biliare e di alterazioni del flusso biliare (difetto genetico, danno epatico, colestasi intra/extraepatica);
- **iperbilirubinemia mista:** nei casi in cui due difetti sono associati

### **Albuminemia**

- Principale proteina sintetizzata dal fegato
- Ipoalbuminemia espressione di ridotta funzione epatica

### **Tempo di protrombina e la sua misura derivata rapporto internazionale normalizzato o INR**

- Valutano la via estrinseca della coagulazione
- Correlazione con la funzione epatica in quanto numerosi fattori coagulativi sono sintetizzati dal fegato

## Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis

	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1-2 (or precipitant induced)	Grade 3-4 (or chronic)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

### Interpretation

Chronic liver disease is classified into Child-Pugh classes A to C, employing the added score from above.

Points	Class	One-year survival (%)	Two-year survival (%)
5-6	A	100	85
7-9	B	81	57
10-15	C	45	35

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Test biochimici utili per la diagnosi eziologica

### Marcatori virus epatotropi

- *Anticorpi anti-HCV; se positivo HCV-RNA e genotipo*
- *Markers sierologici HBV; se HBsAg positivo HBV-DNA e anticorpi anti-HDV*
- *Anticorpi anti-HEV*
- *Anticorpi anti-HAV (non cronicizza)*

### Assetto metabolico (fegato grasso e steatoepatite non-alcolica)

- *Colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, uricemia, glicemia, insulinemia, Hb-glicata*

### Esplorazione immunologica

- *Gamma-globuline (cirrosi con ipertensione portale e patologie autoimmuni), dosaggio IgG (epatiti autoimmuni), dosaggio IgA (abuso di alcol), dosaggio IgM (colangite biliare primitiva).*
- *Anticorpi anti-nucleo (epatite autoimmune), anticorpi anti-LKM (epatite autoimmune giovanile), anticorpi anti-mitocondrio (colangite biliare primitiva), anticorpi muscolo liscio (epatite autoimmune), ANCA (colangite sclerosante primitiva).*
- *Anticorpi anti-gliadina e anti-transglutaminasi (malattia celiaca)*

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Test biochimici utili per la diagnosi eziologica

### Patologie da accumulo

- *Bilancio marziale: sideremia, ferritina, saturazione transferrina* (emocromatosi). Se indicativo per accumulo di ferro: ricerca mutazioni HFE e di altri geni coinvolti nel metabolismo del ferro
- *Ceruloplasmina, rame urinario e sierico* (malattia di Wilson). Se indicativo per accumulo di rame, ricerca mutazione gene ATP7B

### Altro

- .....
- .....
- .....

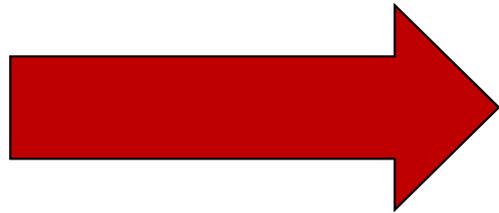
# **ESAMI STRUMENTALI**

# **ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO**

- **Ecografia con Doppler  $\pm$  mezzo di contrasto (Sonovue)**
- **Elastometria (Fibroscan)/elastografia epatica**
- **Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto**
- **Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto epatospecifico**
- **Colangio-RM**
- **Misurazione del gradiente pressorio porto-sistemico (HVPG)**
- **Biopsia epatica**
- **Esofagogastrosopia**

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia



# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia con Doppler ( $\pm$ mezzo di contrasto Sonovue)

- **Tecnica di primo livello per lo studio delle malattie di fegato**
- **Facilmente disponibile e poco costosa, ma operatore dipendente**
- **Fornisce importanti informazioni su:**
  - dimensioni e struttura parenchimale del fegato
  - lesioni focali epatiche: tumori benigni e maligni primitivi, metastasi, cisti, angiomi, ascessi, ecc
  - colecisti
  - vie biliari extra- and intra-epatiche
- **Il Doppler consente lo studio della vascolarizzazione del fegato** (arteriosa, portale e vene sovraepatiche)
- **Il mezzo di contrasto Sonovue** consente lo studio della cinetica di vascolarizzazione delle lesioni epatiche molto utile per la diagnosi differenziale

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia

### **Segni ecografici di epatopatia cronica non evoluta in cirrosi**

- Aumento del volume del fegato
- Struttura addensata (fegato grasso) e/o finemente granulosa
- Margini regolari
- Non segni di ipertensione portale
- Non splenomegalia

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia

### Segni ecografici di cirrosi

- Aumento del volume del fegato con ipertrofia relativa del lobo sinistro (iniziale)
- Riduzione del volume del fegato con ipertrofia relativa del lobo sinistro ( $\pm$  lobo caudato) (avanzata)
- Struttura finemente disomogenea (iniziale) o grossolanamente disomogenea tipo coarse pattern o nodulariforme (avanzata)
- Margini irregolari (iniziale) o nodulari (avanzata)
- Segni di ipertensione portale
  - mancata dilatazione della vena porta all'inspirium (iniziale)
  - dilatazione vena porta e asse spleno-portale con flusso monofasico epatopeto rallentato o flusso invertito (epatofugo)
  - splenomegalia
  - ascite
- Vene sovraepatiche filiformi con flusso monofasico

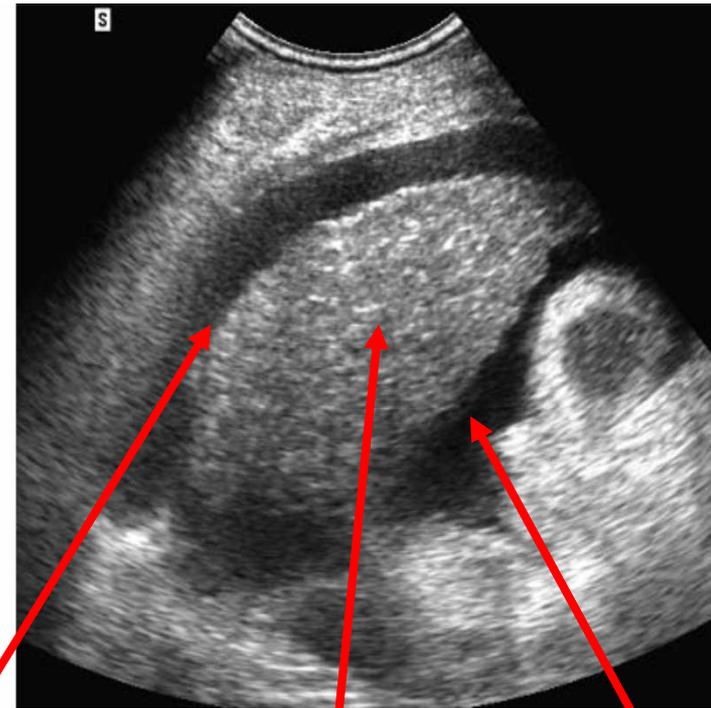
# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia

**NORMALE**



**CIRROSI**



**Margini irregolari**

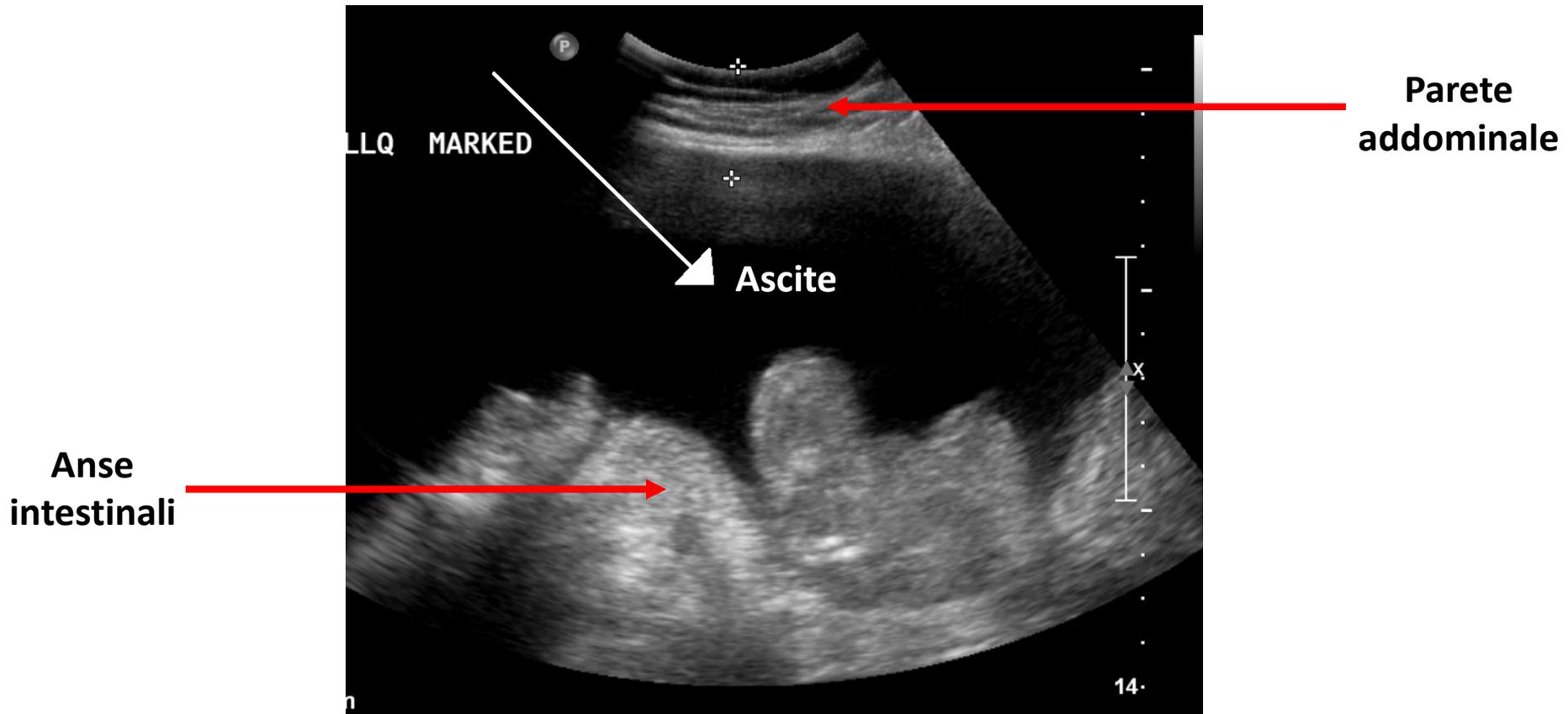
**Struttura  
disomogenea**

**Ascite**

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Ecografia

### ASCITE



# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Tomografia Computerizzata (TC) con mdc

### PROSs

- Tecnica molto rapida e diffusa
- Tecnica panoramica per studio intero parenchima
- Studio masse espansive epatiche (tumori primitivi benigni e maligni, metastasi, cisti, ascessi, ...)
- Studio vascolarizzazione del fegato e dei vasi addominali
- Studio altri organi addominali
- Possibilità estensione studio al torace o altre sedi nella stessa seduta

### CONS

- Rischio di reazione allergica a mdc iodato
- Rischio danno da mdc nei pazienti con insufficienza renale
- Esposizione a dosi relativamente elevate di radiazioni ionizzanti

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Tomografia Computerizzata (TC) con mdc

### PROSs

- Tecnica molto rapida e diffusa
- Tecnica panoramica per studio intero parenchima
- Studio masse espansive epatiche (tumori primitivi benigni e maligni, metastasi, cisti, ascessi, ...)
- Studio vascolarizzazione del fegato e dei vasi addominali
- Studio altri organi addominali
- Possibilità estensione studio al torace o altre sedi nella stessa seduta

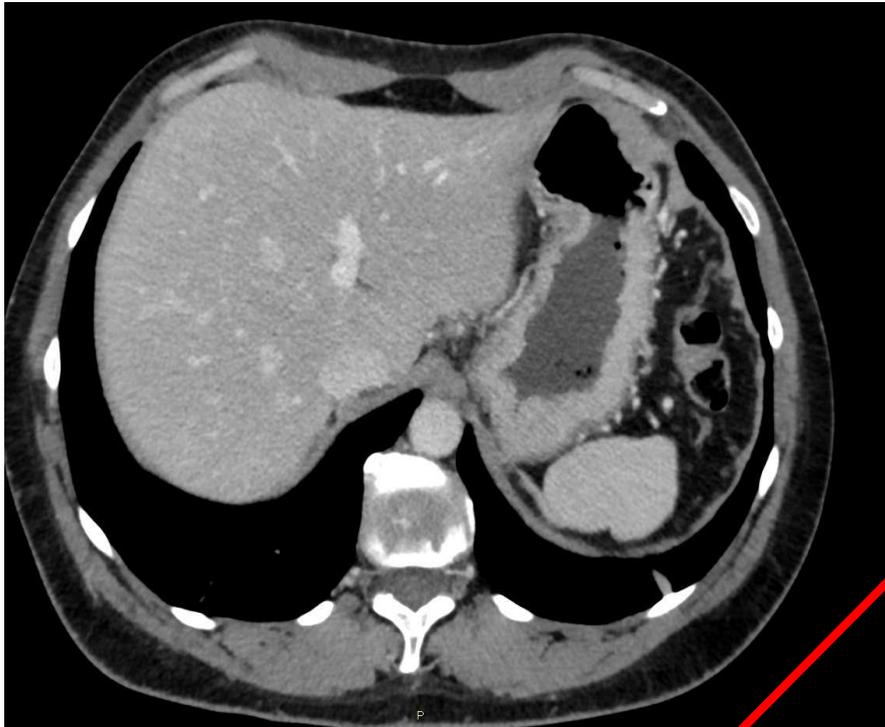
### CONS

- Rischio di reazione allergica a mdc iodato
- Rischio danno da mdc nei pazienti con insufficienza renale
- Esposizione a dosi relativamente elevate di radiazioni ionizzanti

# ESAMI STRUMENTALI PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Tomografia Computerizzata (TC) con mdc

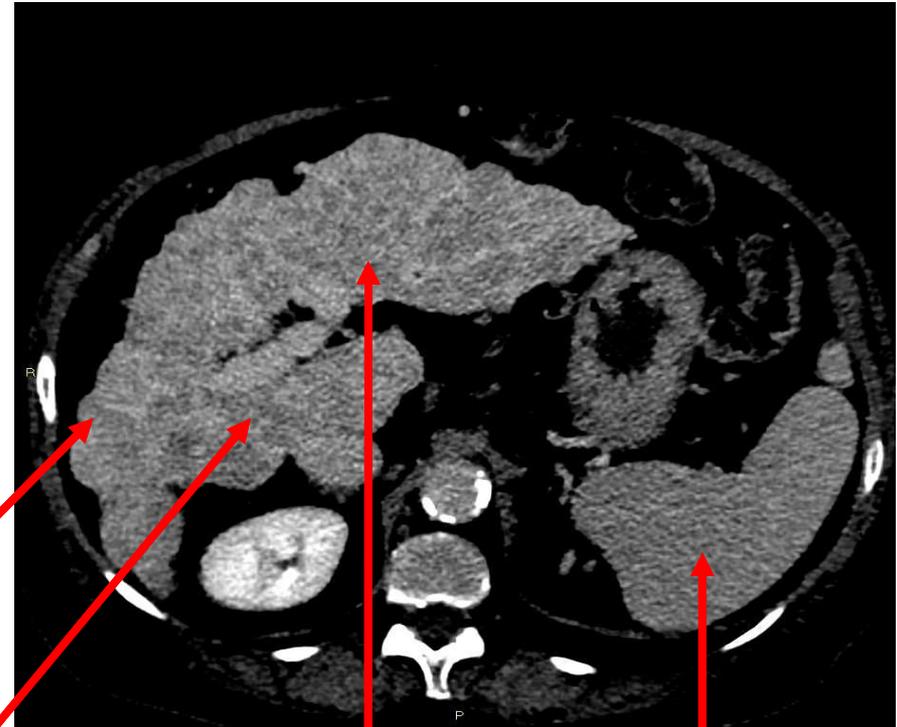
**NORMALE**



**Margini molto irregolari**

**Struttura parenchimale sovvertita**

**CIRROSI AVANZATAA**



**Fegato diffusamente  
Ridotto di volume**

**Splenomegalia**

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Risonanza Magnetica (RM) con mdc epatospecifico

### PROSs

- Maggiore accuratezza della TC per valutazione parenchima e masse espansive epatiche (gold standard per diagnosi epatocarcinoma)
- Miglioramento tecnologico continuo
- Rischio di reazione allergica e nefropatia da mdc molto minore della TC
- Non utilizzo di radiazioni ionizzanti

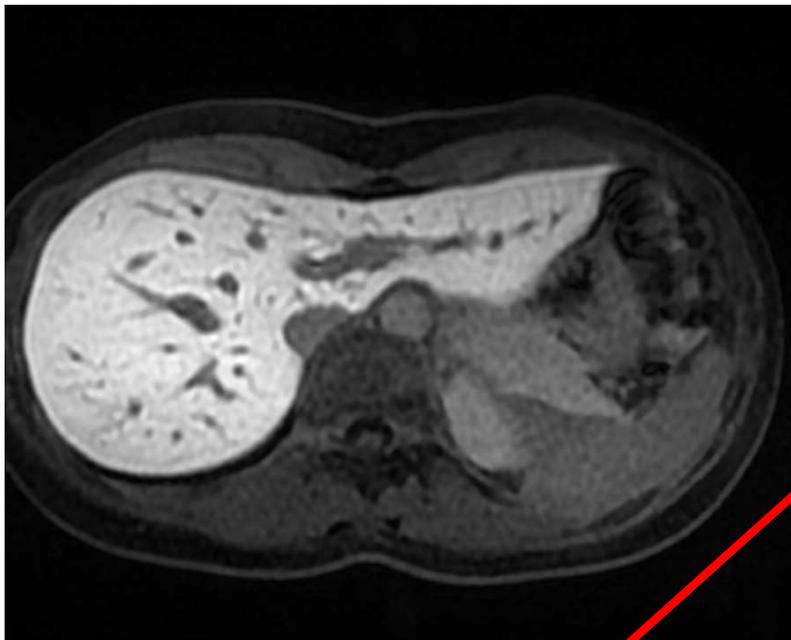
### CONS

- Esame di relativa lunga durata (20-40 min)
- Esame generalmente meno disponibile rispetto alla TC

# ESAMI STRUMENTALI PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Risonanza Magnetica (RM) con mdc epatospecifico

**NORMALE**



**CIRROSI**



**Margini nodulari**

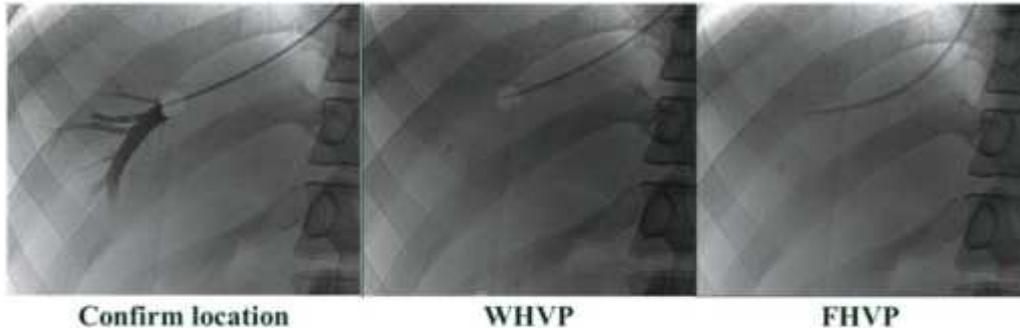
**Struttura parenchimale  
adisomogenea**

**Vena porta dilatata**

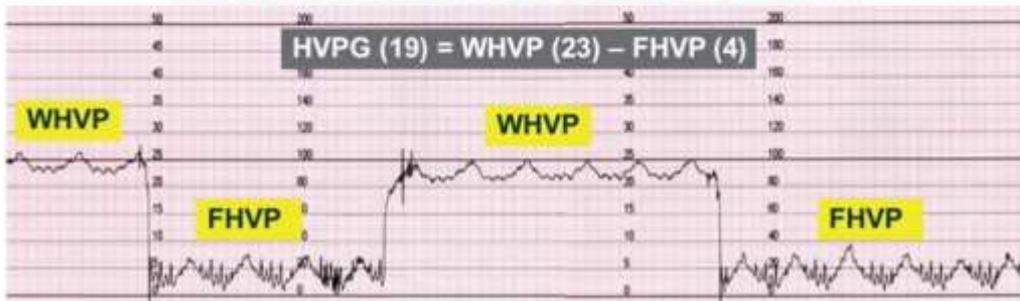
**Splenomegalia**

# ESAMI STRUMENTALI PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG)



$$\text{HVPG} = \text{WHVP} - \text{FHVP}$$



L'HVPG è una tecnica invasiva che consente la **misurazione del gradiente pressorio venoso epatico**, parametro che viene impiegato per valutare la pressione della vena porta.

L'HVPG consiste nel misurare, attraverso l'approccio transgiugulare o transfemorale, la pressione venosa epatica libera (Free Hepatic Venous Pressure, o **FHVP**) di una delle vene epatiche e la pressione incuneata (Wedged Hepatic Venous Pressure, o **WHVP**) della stessa vena epatica, ottenuta occludendo la vena.

Il gradiente pressorio venoso-epatico (cioè l'**HVPG**) è il risultato di WHVP-FHVP.

# ESAMI STRUMENTALI PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Biopsia epatica



- Tecnica invasiva
- Indicazione all'esecuzione in calo per la maggiore accuratezza diagnostica delle tecniche non invasive
- Rimane comunque molto utile e talvolta necessaria per:
  - Stadiazione epatopatia cronica
  - Diagnosi eziologia
  - Diagnosi lesioni focali

# **CASI CLINICI**

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## STADIO DI EPATITE CRONICA/CIRROSI COMPENSATA

Paziente spesso asintomatico o con sintomi aspecifici: astenia, malessere, dispepsia, riferita dolenzia addominale.

Viene dal medico per alterazione degli esami del fegato (ad esempio, transaminasi o gamma-GT) o dopo avere eseguito un'ecografia per altra causa e per controllo.

### **Domande a cui rispondere:**

- Il paziente ha una malattia cronica di fegato?
- Se sì, quale è la causa eziologica della malattia di fegato
- A che punto la malattia di fegato è progredita nella storia naturale della malattia? Siamo già a un quadro di cirrosi?

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

Paziente maschio di 54 anni. Viene per riscontro a due esami di controllo eseguiti a distanza di circa 1 anno di lieve elevazione delle transaminasi e delle gamma-GT.

- GPT: 75/40 U/L
- GOT: 41/40 U/L
- gamma-GT: 84/50 U/L

### ANAMNESI

Buon mangiatore (appare sovrappeso), 1-2 unità di alcol al giorno (1 bicchiere di vino ai pasti, non attività fisica regolare, nega uso di sostanze di abuso, sposato con figli, commerciante.

Nega malattie di rilievo in passato, sta bene, non sintomi.

Padre deceduto per ictus ischemico a 64 anni, mamma diabetica.

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

### ESAME OBIETTIVO

- BMI: 30, pannicolo ben rappresentato a livello addominale (obesità centrale)
- PA: 145/90 mmHg; FC: 72
- Fegato palpabile 3-4 cm sotto arcata costale, margine regolare, non splenomegalia
- Ricerca segni di cirrosi (eritema palmare, spider naevi, lesioni da grattamento, subittero, circoli collaterali addominali, ascite, edemi, flapping tremor): negativa
- Obiettività toracica e cardiaca nella norma

### QUALE E' IL VOSTRO SOSPETTO DIAGNOSTICO?

Epatopatia cronica non evoluta in cirrosi ad eziologia causa dismetabolica tipo non-alcolic fatty liver disease (NAFLD) con possibile uso moderato di alcol quale co-fattore

### QUALI ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI RICHIEDETE e CON QUALE FINE?

- Conferma diagnostica
- Esclusione altre cause di epatopatia
- Stadiazione (a che punto è progredita la malattia)?

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

### Esami di laboratorio

- Transaminasi (GPT: 68/40 U/L; GOT: 37/40 U/L)
- Gamma-GT: 89/50 U/L; Fosfatasi Alcalina: 79/120 mg/dl.
- Bilirubina totale e frazionata: 0.7 mg/dl con diretta 0.2 mg/dl
- Albuminemia: 4.5 g/dl
- INR: 1.04
- Emocromo (leucociti: 6700 mmc; emoglobina: 13.9 g/dl; piastrine: 198.000 mmc)
- Anticorpi anti-HCV e HBsAg: negativi
- Anticorpi anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-mitocondrio: negativi
- Sideremia, ferritina, saturazione ferro: nella norma
- Ceruloplasmina: nella norma
- Anticorpi anti-gliadina e anti-transglutaminasi (celiachia): negativi
- Assetto metabolico (colesterolo totale: 230/200 mg/dl con HDL 30/50 mg/dl, trigliceridi: 200/180 mg/dl, glicemia: 95/110 mg/dl, uricemia: 6/7 mg/dl)

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

### ECOGRAFIA ADDOME

FEGATO NORMALE



FEGATO GRASSO  
"bright liver"



# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Elastometria epatica



L'elastometria è una metodica diagnostica che valuta attraverso un apparecchio detto "Fibroscan" l'elasticità della struttura epatica, che correla principalmente con il grado di fibrosi del fegato.

### PROs

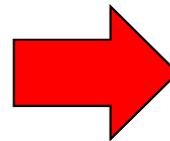
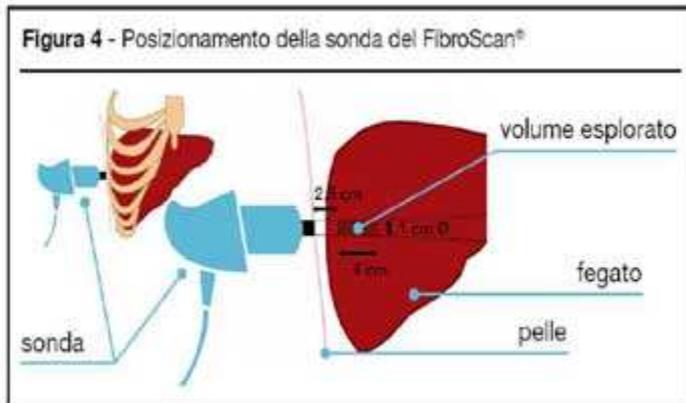
- tecnica non invasiva e di rapida e facile esecuzione
- utile nella stadiazione dell'epatopatia cronica non cirrotica
- utile nella valutazione prospettica
- correlazione con ipertensione portale

### CONs

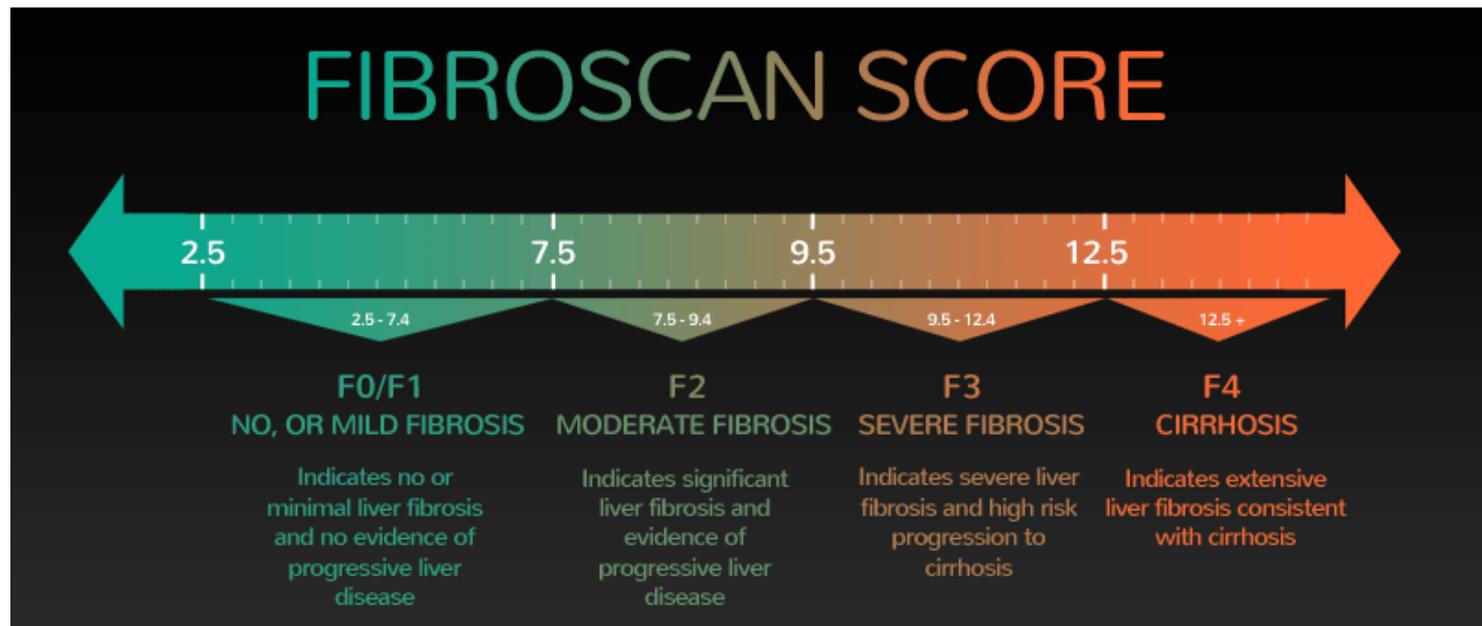
- accuratezza non ancora ottimale nel definire gradi intermedi di fibrosi
- valori influenzati da vari parametri: grado di infiammazione, obesità, pasti

# ESAMI STRUMENTALI PER LO STUDIO DELLE MALATTIE DI FEGATO

## Elastometria epatica



Valore di stiffness: 4.6 kiloPascal (kPa)



# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

Paziente maschio di 54 anni. Viene per riscontro a due esami di controllo eseguiti a distanza di circa 1 anno di lieve elevazione delle transaminasi e delle gamma-GT.

- GPT: 75/40 U/L
- GOT: 90/40 U/L
- gamma-GT: 84/50 U/L

### ANAMNESI

Buon mangiatore (appare sovrappeso), 1-2 unità di alcol al giorno (1 bicchiere di vino ai pasti, non attività fisica regolare, uso saltuario di eroina ev in giovane età, sposato con figli, commerciante.

Nega malattie di rilievo in passato, sta bene, non sintomi.

Padre deceduto per ictus ischemico a 64 anni, mamma diabetica.

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

### ESAME OBIETTIVO

- BMI: 30, pannicolo ben rappresentato a livello addominale (obesità centrale)
- PA: 145/90 mmHg; FC: 72
- Fegato palpabile 3-4 cm sotto arcata costale, **marginie apparentemente regolare con ipertrofia del lobo sinistro, non splenomegalia apprezzabile**
- Ricerca segni di cirrosi (eritema palmare, spider naevi, lesioni da grattamento, subittero, circoli collaterali addominali, ascite, edemi, flapping tremor): negativa
- Obiettività toracica e cardiaca nella norma

### QUALE E' IL VOSTRO SOSPETTO DIAGNOSTICO?

**Epatopatia cronica forse evoluta in cirrosi ad eziologia multifattoriale (virale, non-alcolic fatty liver disease (NAFLD) con uso moderato di alcol)**

### QUALI ESAMI DI LABORATORIO E STRUMENTALI RICHIEDETE e CON QUALE FINE?

- Conferma diagnostica
- Esclusione altre cause di epatopatia
- Stadiazione (a che punto è progredita la malattia)?

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

### Esami di laboratorio

- Transaminasi (GPT: 68/40 U/L; GOT: 94/40 U/L)
- Gamma-GT: 89/50 U/L; Fosfatasi Alcalina: 115/120 mg/dl.
- Bilirubina totale e frazionata: 1.2 mg/dl con diretta 0.6 mg/dl
- Albuminemia: 3.9 g/dl
- INR: 1.2
- Emocromo (leucociti: 4700 mmc; emoglobina: 11.9 g/dl; piastrine: 108.000 mmc)
- Anticorpi anti-HCV: positivo → HCV-RNA positivo, genotipo 3
- Markers sierologici virus epatite B: negativi
- Anticorpi anti-nucleo, anti-muscolo liscio, anti-mitocondrio: negativi
- Sideremia, ferritina, saturazione ferro: nella norma
- Ceruloplasmina: nella norma
- Anticorpi anti-gliadina e anti-transglutaminasi (celiachia): negativi
- Assetto metabolico (colesterolo totale: 140/200 mg/dl con HDL 40/50 mg/dl, trigliceridi: 153/180 mg/dl, glicemia: 95/110 mg/dl, uricemia: 6/7 mg/dl)

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

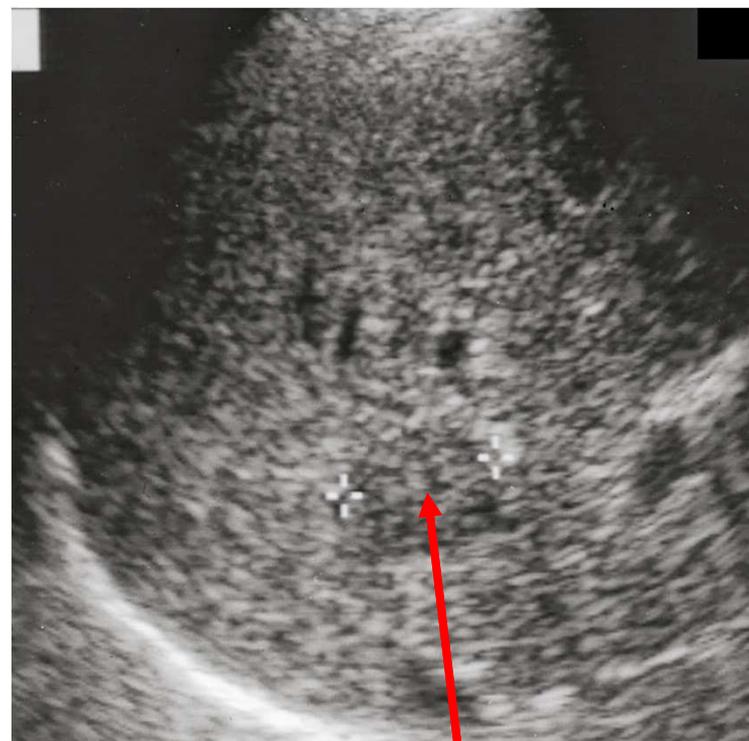
## CASO CLINICO

### ECOGRAFIA ADDOME



**Struttura  
disomogenea**

**Margini irregolari**



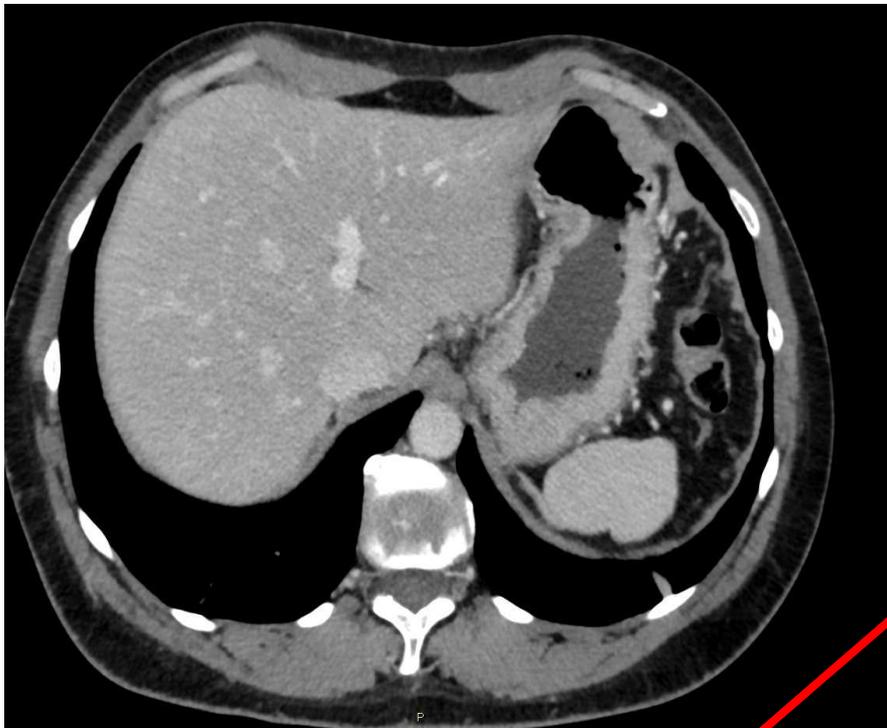
**Sospetto HCC**

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

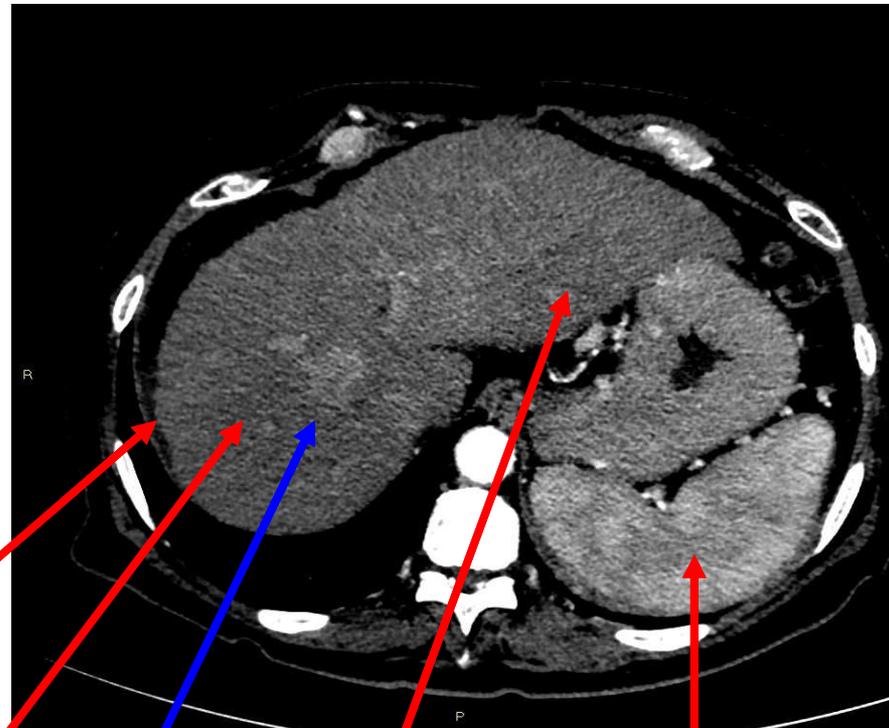
## CASO CLINICO

TC ADDOME CON MDC

NORMALE



CIRROSI COMPENSATA (con HCC)



Margini finemente irregolari

Parenchima disomogeneo

Epatocarcinoma  
(HCC)

Splenomegalia

Ipertrofia lobo sinistro  
con ipotrofia relativa lobo destro

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

## CASO CLINICO

TC ADDOME CON MDC (angio-TC)

NORMALE



Fegato cirrotico

IPERTENSIONE PORTALE



Vena porta dilatata

Circoli collaterali

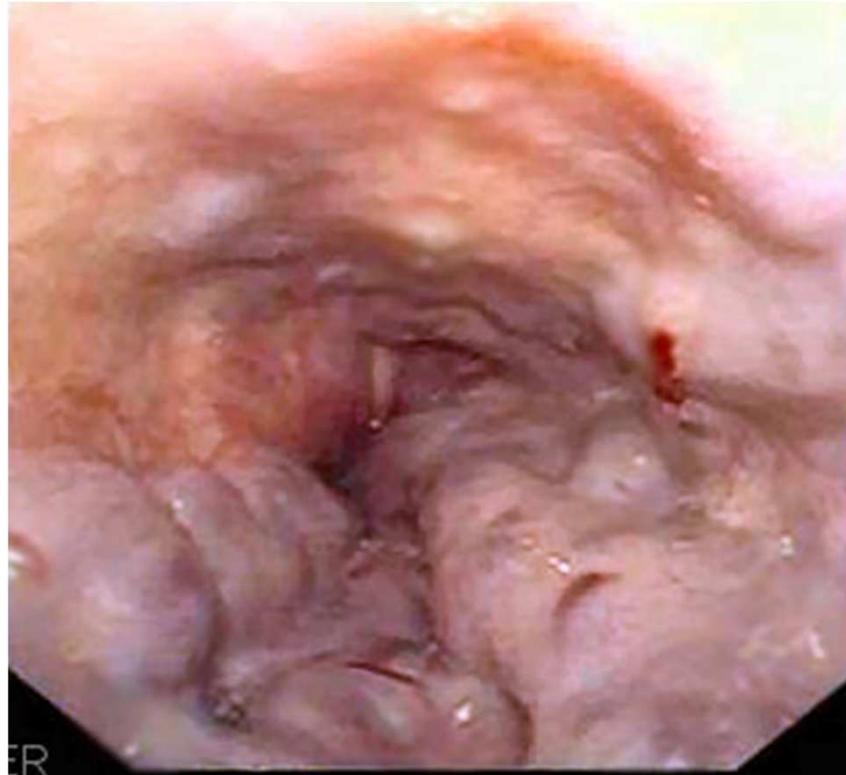
Splenomegalia

# DIAGNOSI DI MALATTIA CRONICA DI FEGATO

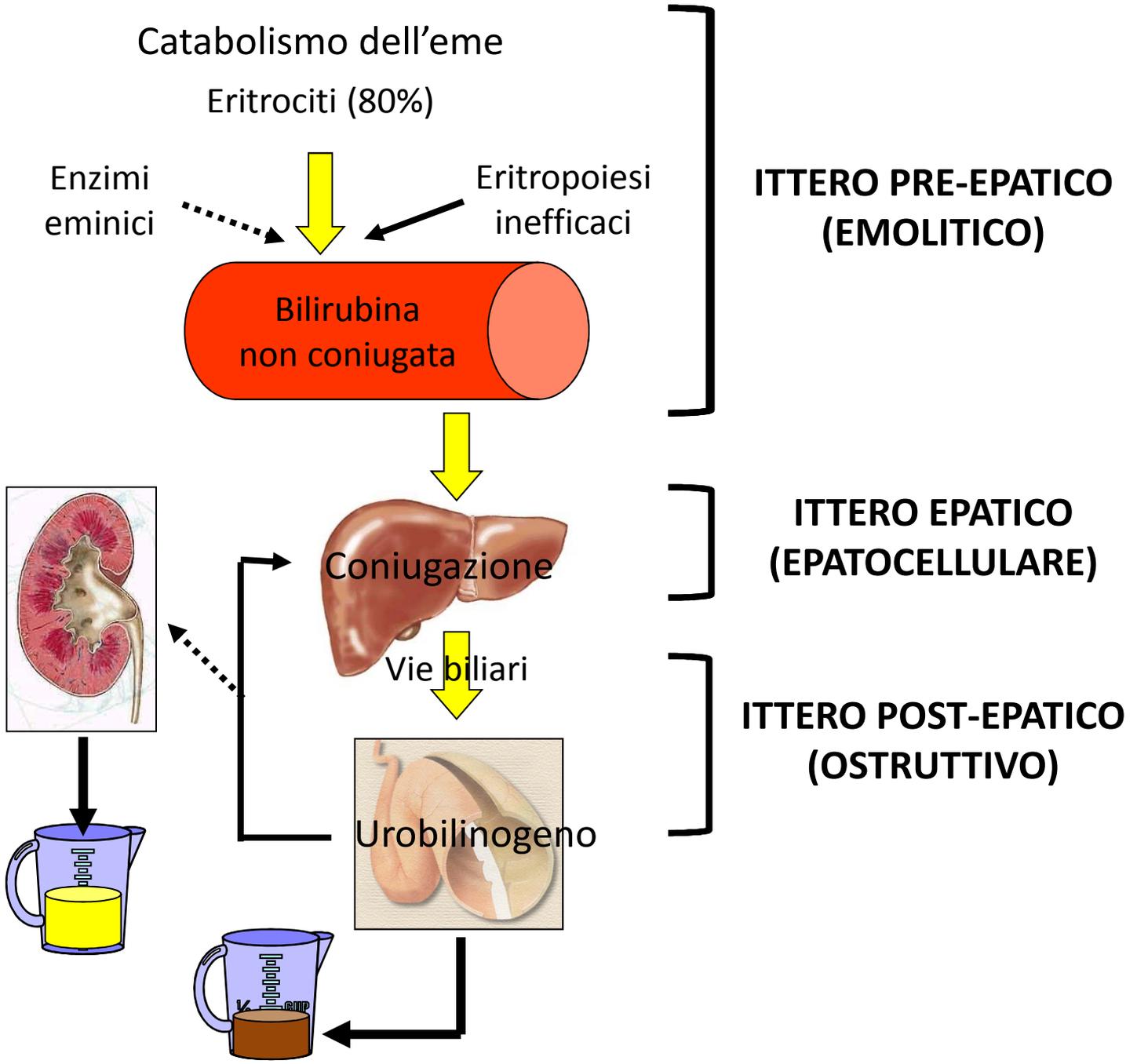
## CASO CLINICO

### ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA (EGDS)

#### Varici esofagee



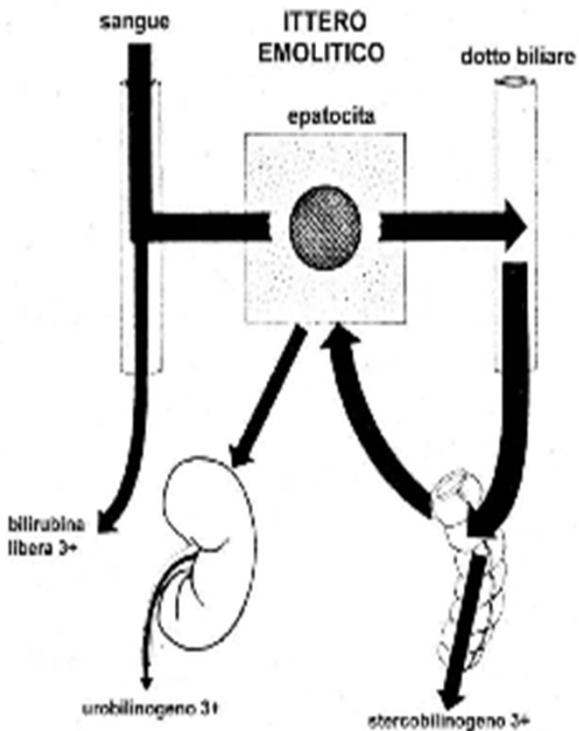
# **PAZIENTE CON ITTERO**



# ITTERI

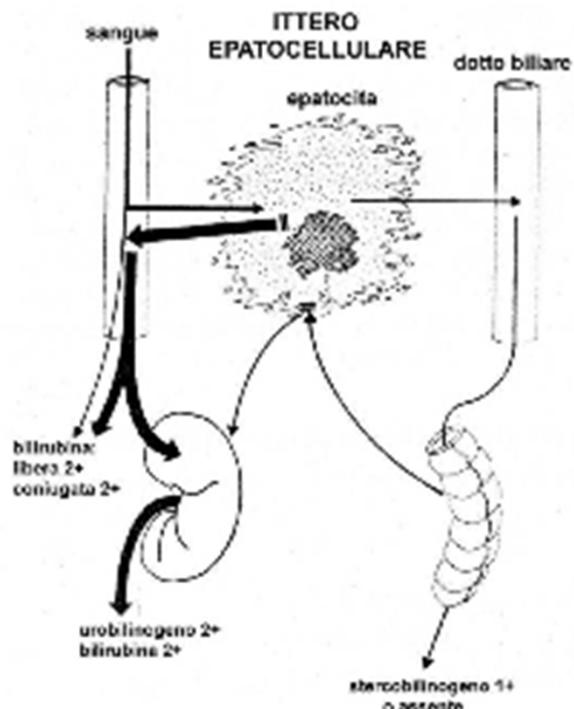
## FISIOPATOLOGIA

### PRE-EPATICO



Iperbilirubinemia prev. indiretta  
(non coniugata)  
Feci ipercoliche  
Urine normo-ipercromiche

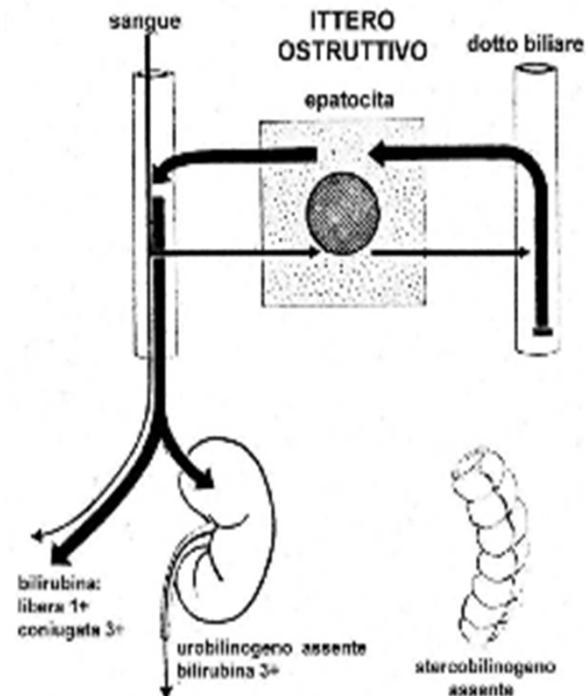
### EPATICO



Iperbilirubinemia mista\*  
(coniugata e non)  
Feci ipocromiche  
Urine ipercromiche

\*eccezione dei deficit genetici

### POST-EPATICO



Iperbilirubinemia prev. diretta  
(coniugata)  
Feci acoliche  
Urine perchromiche

# ITTERO PRE-EPATICO

## CAUSE

### Iperproduzione di bilirubina (non coniugata o indiretta)

- **Emolisi intra- ed extra-vascolare**
  - Malattie Emolitica Autoimmune
  - Emolisi associate ad altre patologie
- **Eritropoiesi inefficace**
  - Talassemia major

# ITTERO EPATICO

## CAUSE

- **Deficit genetici del metabolismo intraepatico della bilirubina**

- ✓ Difetti di coniugazione bilirubina (bilirubinemia indiretta)

*(S. di Gilbert, S. di Crigler-Najar I e II, ittero fisiologico neonatale)*

- ✓ Difetti escrezione bilirubina (bilirubinemia diretta)

**(S. di Dubin-Johnson, S. di Rotor)**

- ✓ Colestasi progressiva intraepatica familiare (PFIC)

- ✓ Colestasi ricorrente intraepatica benigna (BRIC)

- **Deficit acquisiti del metabolismo intraepatico della bilirubina**

- ✓ Farmaci

- **Danno epatocellulare e biliare**

- ✓ Epatiti acute di qualsiasi eziologia

- ✓ Cirrosi di qualsiasi eziologia

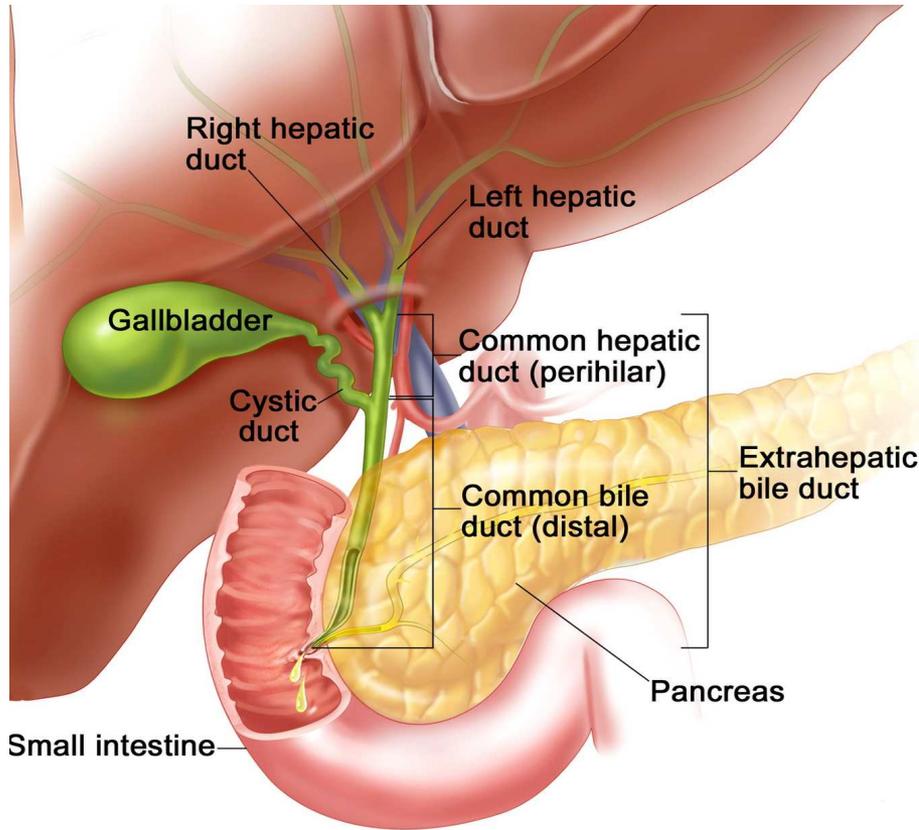
- ✓ Colangite biliare primitiva e colangite sclerosante primitiva

- ✓ Neoplasia infiltrante primitiva e metastatica

- ✓ Infettive (colangite, sepsi)

# ITTERO POST-EPATICO

## CAUSE



- **Litiasi coledocica**
  - sindrome di Mirizzi
- **Stenosi maligna delle vie biliare**
  - colangiocarcinoma
  - tumori della papilla
  - tumori del pancreas
- **Stenosi benigna delle vie biliari**
  - dello sfintere di Oddi
  - iatrogene (post-chirurgiche)
  - ischemiche
  - autoimmuni (colangiopatia da IgG4)
- **Compressioni estrinseche**

# ITTERO OSTRUTTIVO

## Ecografia

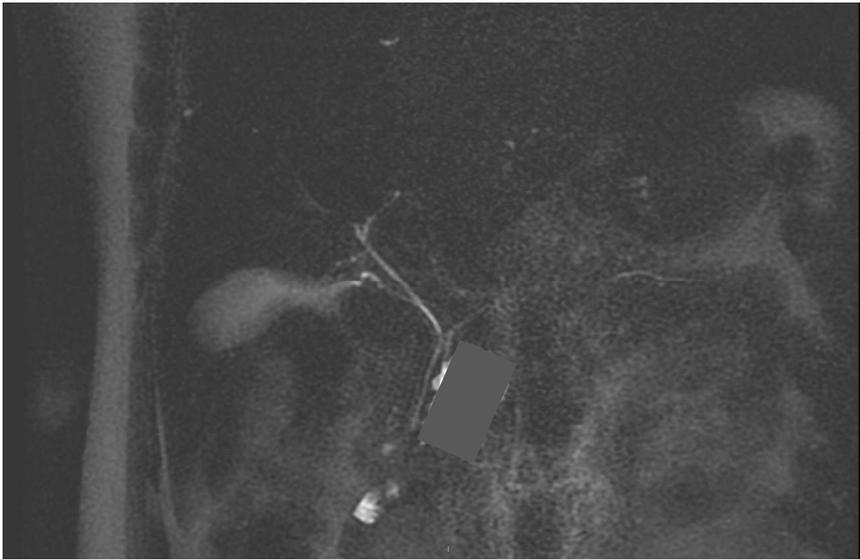
### Vie biliari intra-epatiche dilatate



# ITTERO OSTRUTTIVO

## Colangio-Risonanza Magnetica (colangio-RM)

**NORMALE**



**OSTRUZIONE EXTRA-EPATICA**



**Dilatazione  
Vie biliari  
intra-epatiche**

**Stenosi  
coledoco  
distale**

**Dilatazione  
via biliare  
extra-epatica**

# ITTERI

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

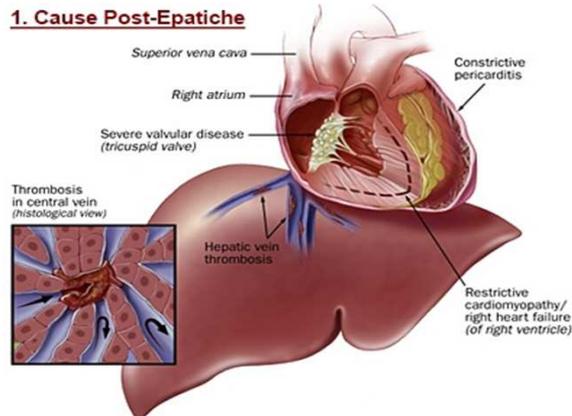
	PRE-EPATICO (emolitico)	EPATICO (epatocellulare)	POST-EPATICO (ostruttivo)
Bilirubina totale	↑	↑	↑
Bilirubina diretta	≈	↑	↑↑
Bilirubina indiretta	↑↑	↑	≈
ALT	≈	↑/↑↑	≈/↑
g-GT/fosfatasi alcalina	≈		↑↑
Albumina	≈	↓	≈
INR	≈	↑/↑↑	≈/↑
Colore feci	Ipercoliche	Ipo-normocoliche	Ipo-acoliche
Colore urine	Normocromiche	Ipercromiche	Ipercromiche
Prurito	Non presente	A volte presente	Presente
Aptoglobina	↓/↓↓↓	≈/↓	≈
Test di Coombs	Spesso positivo	Negativo	Negativo
Anemia	Macrocitica		

**PAZIENTE CON  
IPERTENSIONE PORTALE**

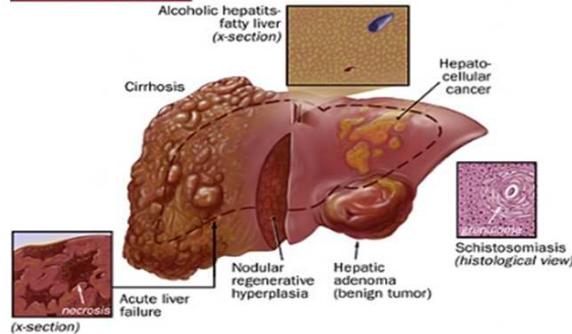
# IPERTENSIONE PORTALE

## CAUSE

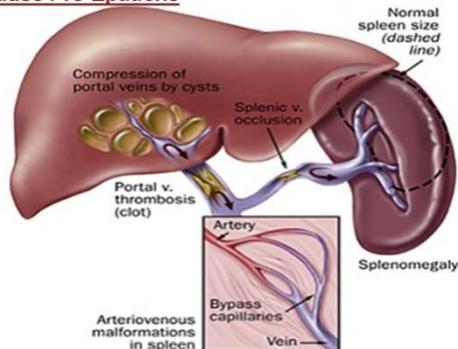
### 1. Cause Post-Epatiche



### 2. Cause Epatiche



### 3. Cause Pre-Epatiche



## • PRE-EPATICA

- Trombosi della vena porta
- Trombosi della vena splenica/mesenterica
- Cavernoma portale

## • EPATICA

- **Sinusoidale:** cirrosi
- **Pre-sinusoidale:** fibrosi epatica congenita, schistosomiasi (Egitto)
- **Post-sinusoidale:** veno-occlusive disease (VOD)

## • POST-EPATICA

- S. Budd-Chiari (ostruzione vene sovra-epatiche)
- Scompenso cardiaco destro
- Pericardite costrittiva



# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Transaminasi

Enzimi che catalizzano la reazione di trasferimento di un gruppo aminico da un aminoacido ad un chetoacido.

Espressione di danno epatico (parenchimale) da qualsiasi causa.

Nel siero sono presenti due forme che differiscono per substrato e localizzazione:

- **Alanina aminotrasferasi (ALT) o transaminasi glutammico piruvica (GPT)**

Enzima esclusivamente citoplasmatico contenuto soprattutto nel fegato e nel rene e meno nel cuore e nel muscolo scheletrico. Pertanto è più specifico dell'AST per il fegato.

Aumenta in corso di epatiti acute molto più rapidamente della AST.

- **Aspartato aminotrasferasi (AST) o transaminasi glutammico ossalacetica (GOT)**

Enzima mitocondriale e citoplasmatico contenuto in molti organi, soprattutto cuore, fegato, muscolo scheletrico e rene.

Aumenta in corso di danno epatico, ma anche a seguito di danno muscolare.

Il rapporto ALT/AST è generalmente superiore a 1 nelle malattie di fegato, tranne in caso di danno da alcol e in caso di cirrosi.

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## AST to PLATELET RATIO INDEX (APRI)

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

- Interpretation :-

< 0.5 rule out significant fibrosis (**Metavir F0-F1**)

> 1.5 rules in significant fibrosis (**Metavir F2-F4**)

> 2.0 probable cirrhosis (**Metavir F4**)

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Enzimi di colestasi - Fosfatasi alcalina (ALP)

Enzima (idrolasi) aspecifico i quanto livelli elevati si trovano in tutte le cellule in fase di proliferazione o con un attivo metabolismo. Sono prodotte da geni diversi e classificate in:

- *ALP tessuto-specifica*: isoenzima principale, correlato al metabolismo osseo e alle lesioni epato-biliari
- *ALP intestinale*: non è un marcatore specifico, in quanto fisiologicamente aumenta dopo i pasti.
- *ALP placentare e simil-placentare*: in gravidanza, prodotte dalla placenta

Aumenti avvengono sia in condizioni fisiologiche (accrescimento e gravidanza) che in caso di iperattività osteoblastica (Morbo di Paget, iperparatiroidismo, avitaminosi D, metastasi osteoblastiche) **e di danno biliare (patologie autoimmuni, ostruzione vie biliari, ecc).**

L'aumento isolato di fosfatasi alcalina non associato ad altre alterazioni dei test epatici deve far pensare a una causa di tipo osseo.

Il riscontro di concomitante elevazione di ALP e gamma-GT ( $\pm$  altre alterazioni dei test epatici) deve far pensare a una malattia di fegato.

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Enzimi di colestasi - Gamma-glutamiltanspeptidasi (gamma-GT)

Enzima della membrana cellulare che catalizza il trasferimento di un gruppo glutammico tra peptidi e aminoacidi presente in grande quantità nel fegato e nell'epitelio tubulare renale.

La gamma-GT aumenta precocemente nelle epatopatie con stasi biliare (ittero da ostruzione delle vie biliari, metastasi epatiche e colestasi intraepatica). Tuttavia, può aumentare anche in corso di danno epatocitario acuto e cronico.

Per il meccanismo dell'induzione enzimatica, aumenta anche in maniera considerevole per l'azione di alcool, farmaci e tossici. Non esiste comunque una correlazione diretta tra aumento delle gamma-GT e durata ed entità del consumo di alcol.

Inoltre, altri aumenti isolati si riscontrano anche in corso di fegato grasso (sindrome metabolica) e età avanzata.

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Bilirubina totale e frazionata

La bilirubina è un prodotto catabolico del metabolismo dell'eme (distruzione fisiologica dei globuli rossi, eritropoiesi inefficace e catabolismo di enzimi contenenti eme). Si definisce:

- *Iperbilirubinemia*: concentrazione di bilirubina nel sangue > 1 mg/dl.
- *Subittero*: colorazione giallastra delle sclere e della mucosa sottolinguale (bilirubinemia > 2 mg/dL)
- *Ittero*: colorazione giallastra della cute (bilirubinemia > 3-4 mg/dl).

I principali meccanismi fisiopatologici dell'iperbilirubinemia sono tre:

- emolisi
- blocco del meccanismo di coniugazione all'interno dell'epatocita
- ostruzione del sistema biliare.

Di conseguenza si potrà avere:

- **iperbilirubinemia non coniugata**: eccesso di emolisi, difetto di captazione o dell'attività glicuronil-transferasica, difetto genetico, danno epatico;
- **iperbilirubinemia coniugata**: difetto di escrezione nel capillare biliare e di alterazioni del flusso biliare (difetto genetico, danno epatico, colestasi intra/extraepatica);
- **iperbilirubinemia mista**: nei casi in cui due difetti sono associati.

# ESAMI DI LABORATORIO PER LE MALATTIE DI FEGATO

## Tempo di Protrombina - INR

La valutazione del tempo di protrombina, anche chiamato PT o Tempo di Quick, è un esame che fornisce un'indicazione della velocità di conversione della protrombina in trombina.

Questo esame viene usato per valutare anomalie della coagulazione del sangue, un processo che viene effettuato e regolato dai fattori della coagulazione, una serie di proteine prodotte dal fegato (fattori I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII).

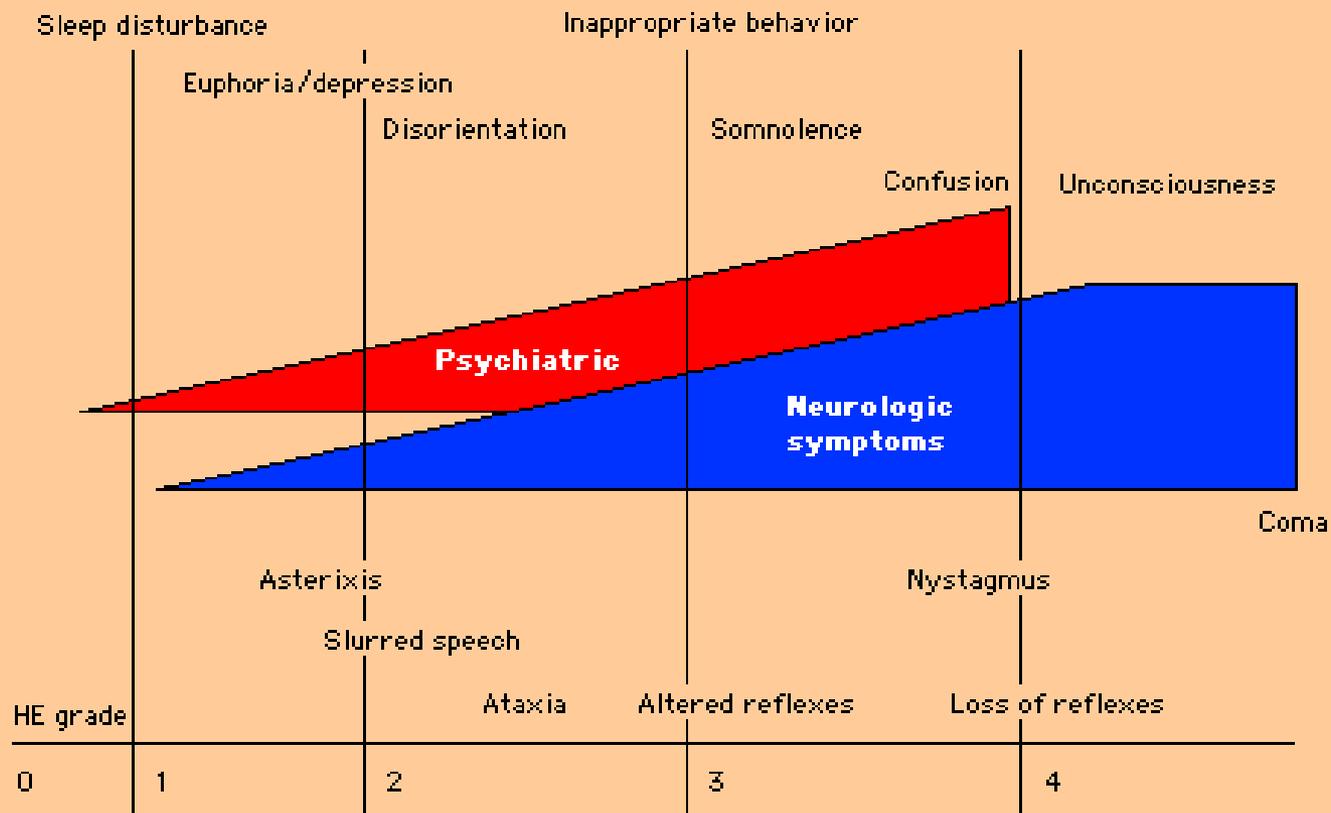
Il tempo di protrombina consente anche di valutare la funzionalità epatica, poiché esiste una correlazione tra anomalie della coagulazione, misurata dal tempo di protrombina, e il grado di disfunzione del fegato.

La misura derivata è (**protrombina ratio o PR, rapporto internazionale normalizzato o INR, e attività protrombinica percentuale o tasso di protrombina**) sono misure della **via estrinseca della coagulazione**. generalmente espresso in secondi, e viene confrontato con un normale controllo di sangue del paziente.

# PAZIENTE CON CIRROSI EPATICA

## ENCEFALOPATIA EPATICA

### Evolution of Hepatic Encephalopathy



# ESAMI STRUMENTALI PER LE MALATTIE DI FEGATO

Tomografia Computerizzata con studio vascolare (angio-TC) con mdc

