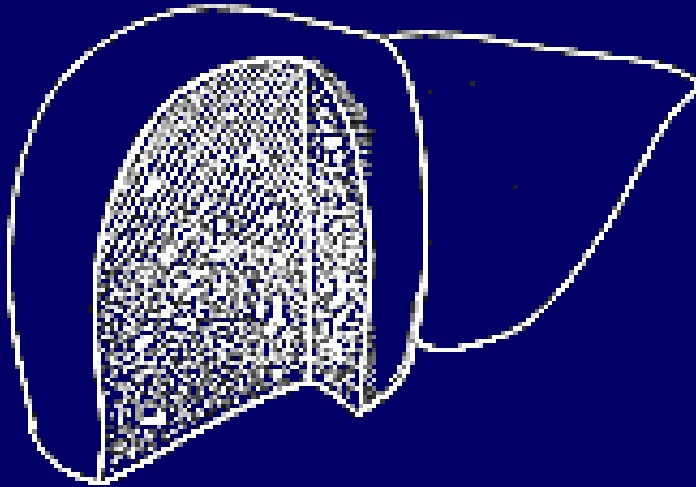


CIRROSI EPATICA

Cosa è la Cirrosi?



Normal liver

- La cirrosi è una malattia cronica degenerativa, in cui i normali epatociti vengono distrutti e sostituiti da tessuto fibroso



Cirrhotic liver

- La perdita della funzione epatica normale porta all'alterazione della capacità del fegato di detossificare farmaci e tossine

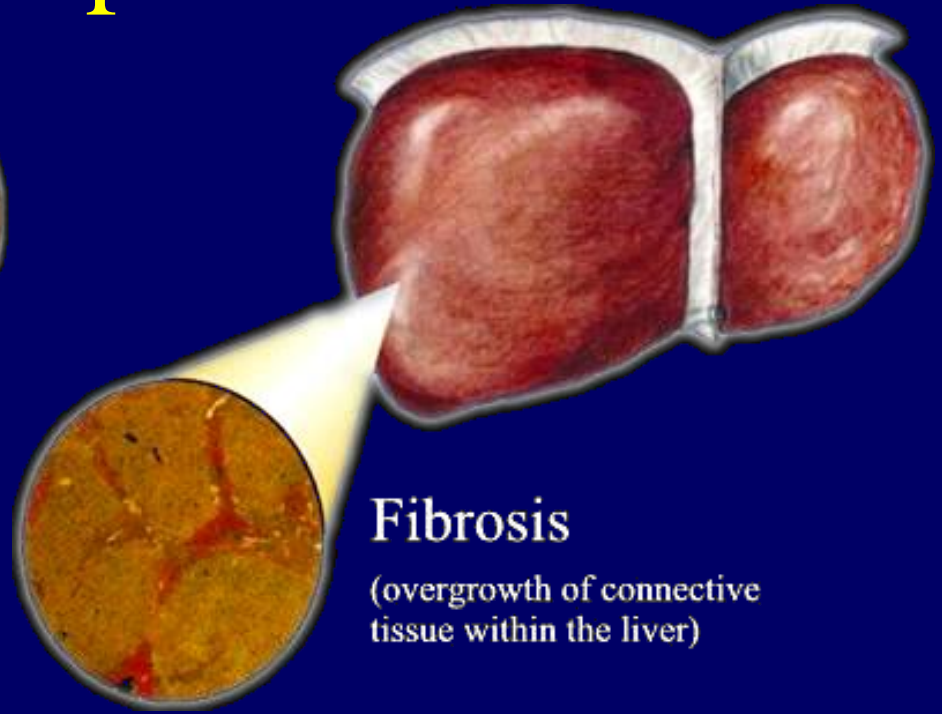
CIRROSI EPATICA

- La cirrosi epatica è caratterizzata dal punto di vista anatomico-patologico dalla presenza contemporanea di:
estesa fibrosi
noduli di rigenerazione epatocitaria
- Rappresenta la tappa terminale e comune di un danno epatico cronico di diversa origine.
- Le manifestazioni cliniche della malattia sono indipendenti dalla sua eziologia

Cirrosi Epatica

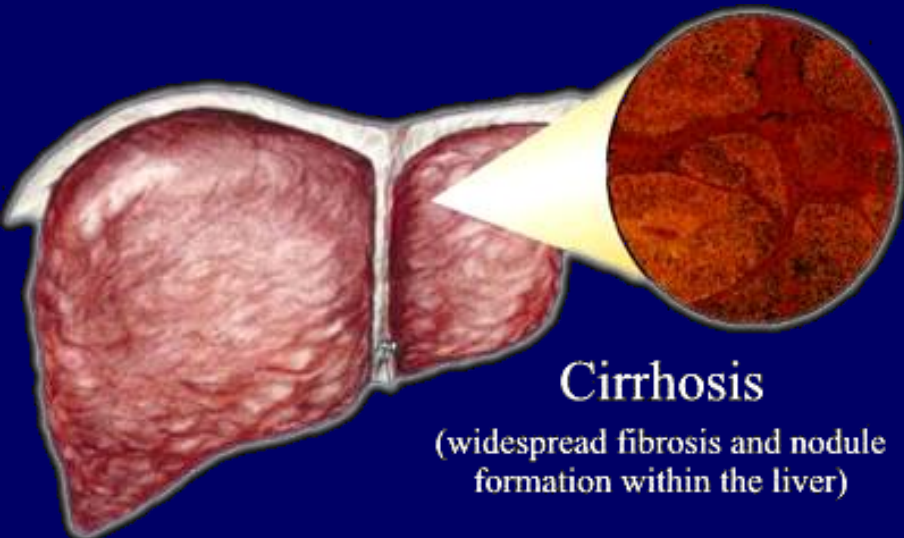


Healthy Liver



Fibrosis

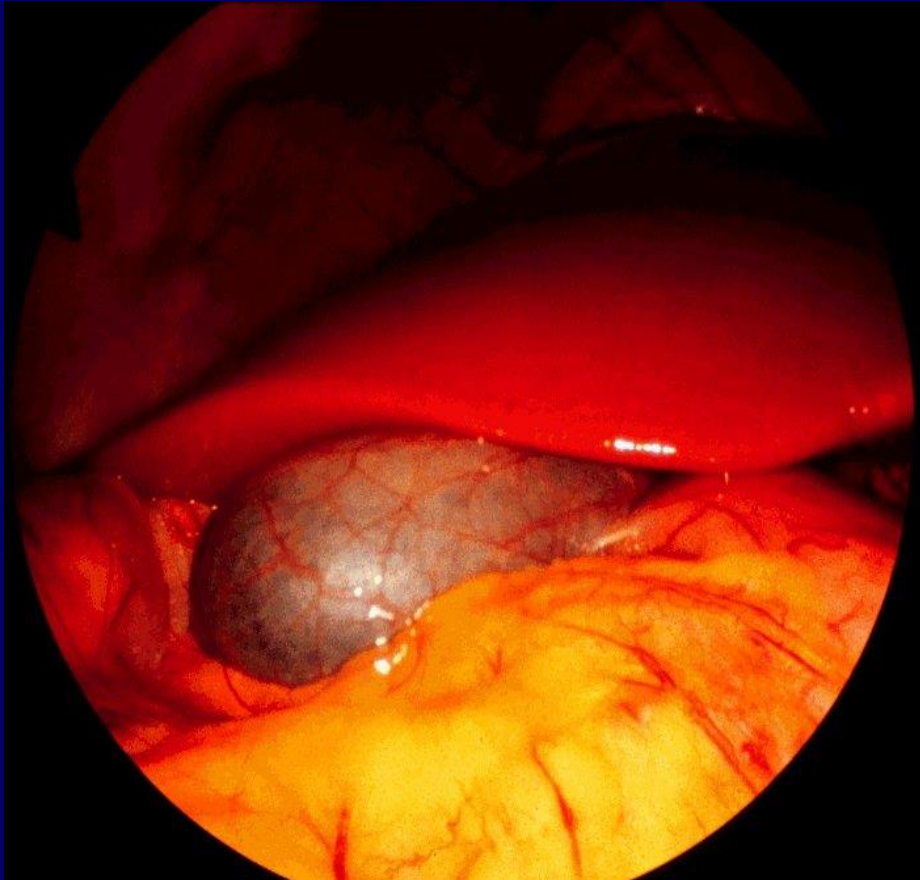
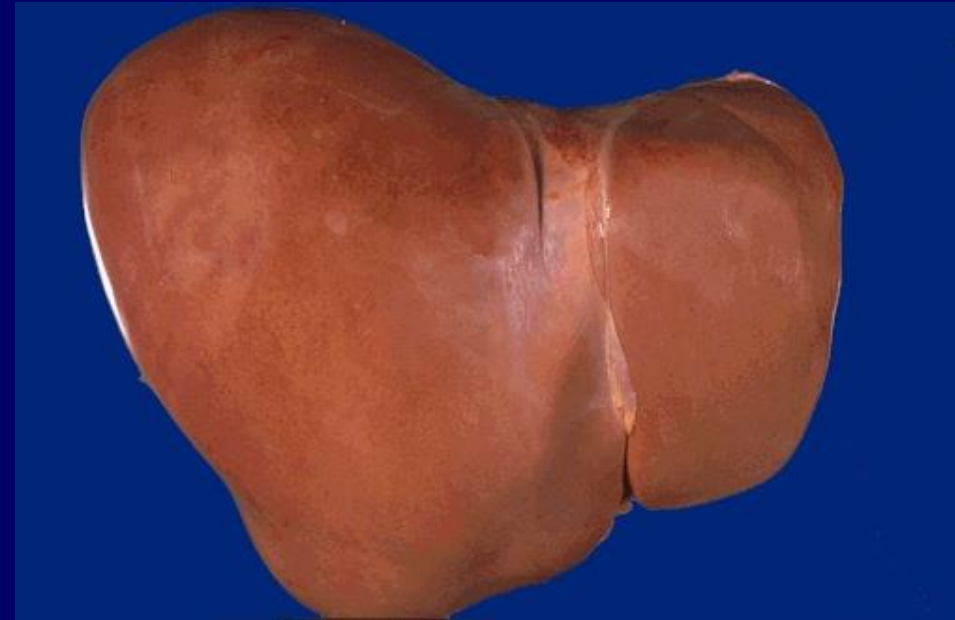
(overgrowth of connective tissue within the liver)



Cirrhosis

(widespread fibrosis and nodule formation within the liver)

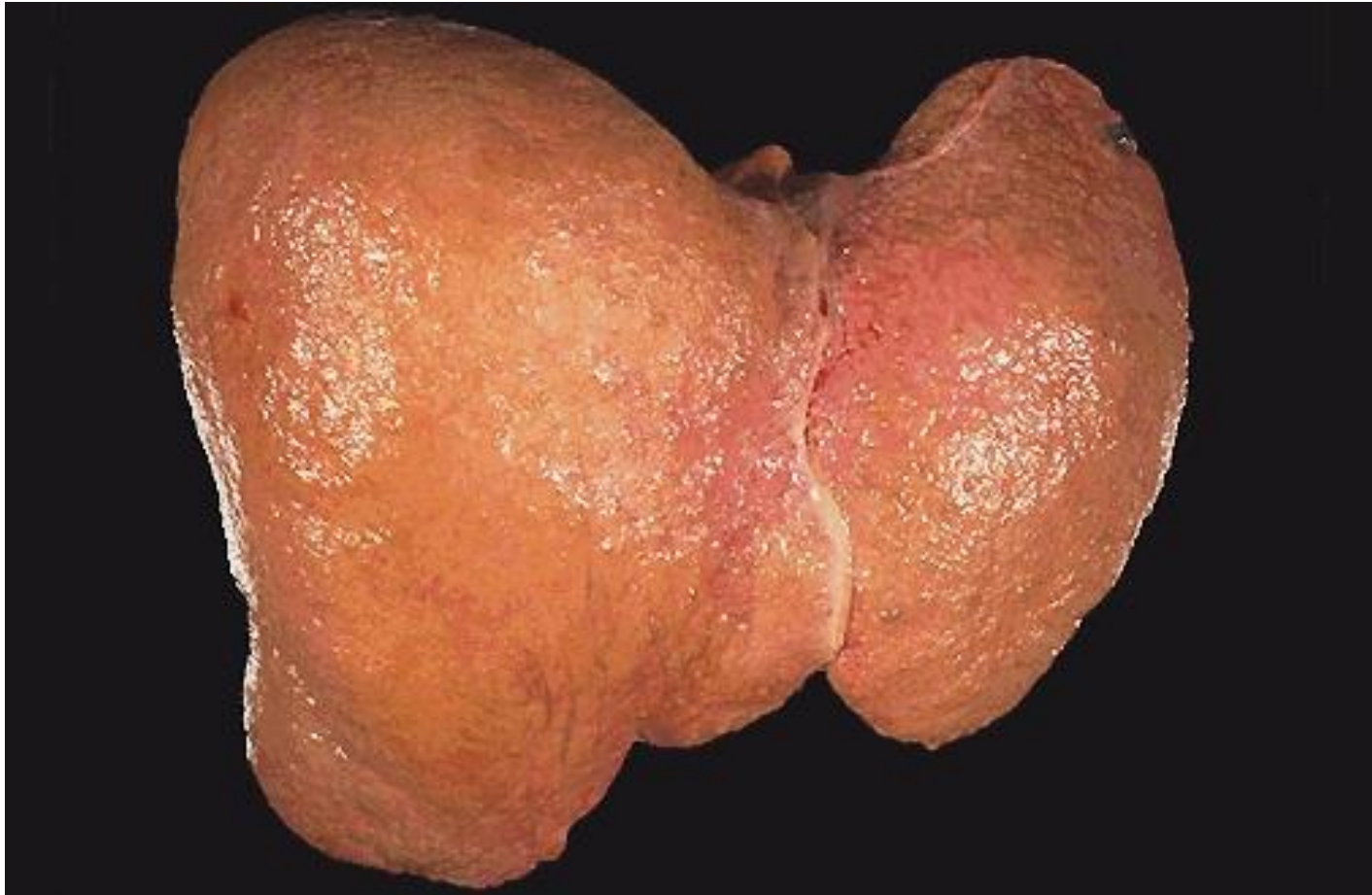
Fegato normale



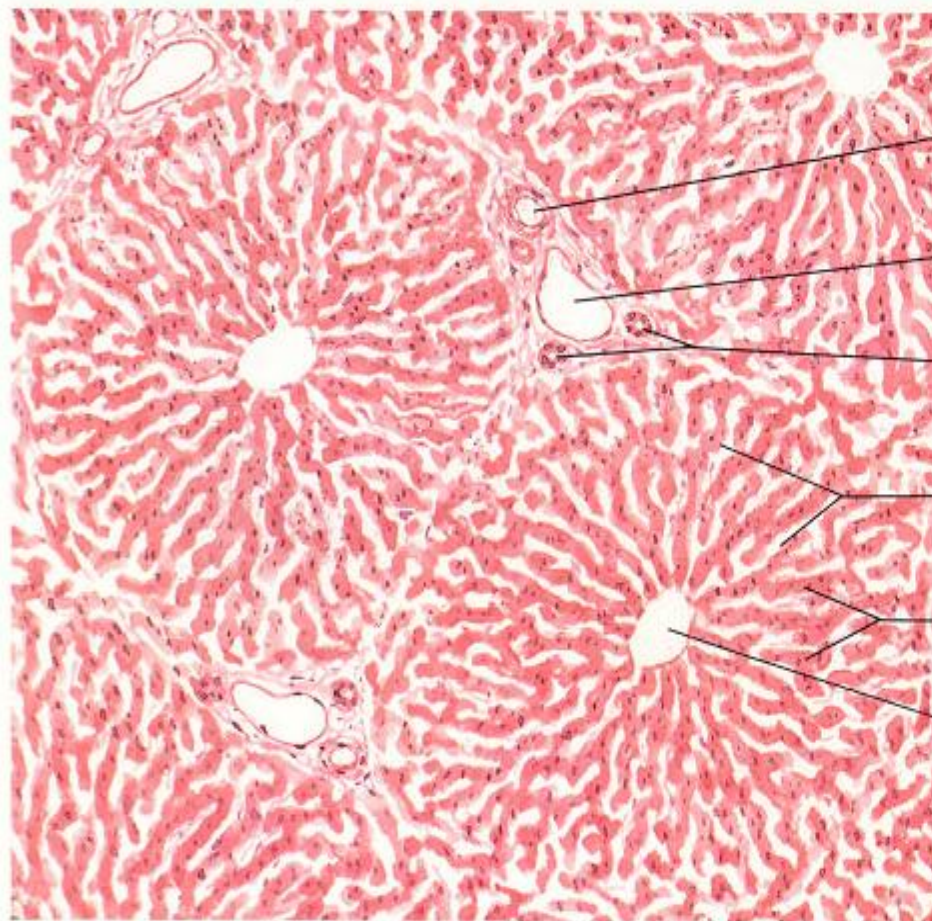
Visione
laparoscopica
di un fegato
normale

Macronodular cirrhosis





Micronodular cirrhosis



Ramo dell'arteria epatica

Ramo della vena porta

Condottini biliari

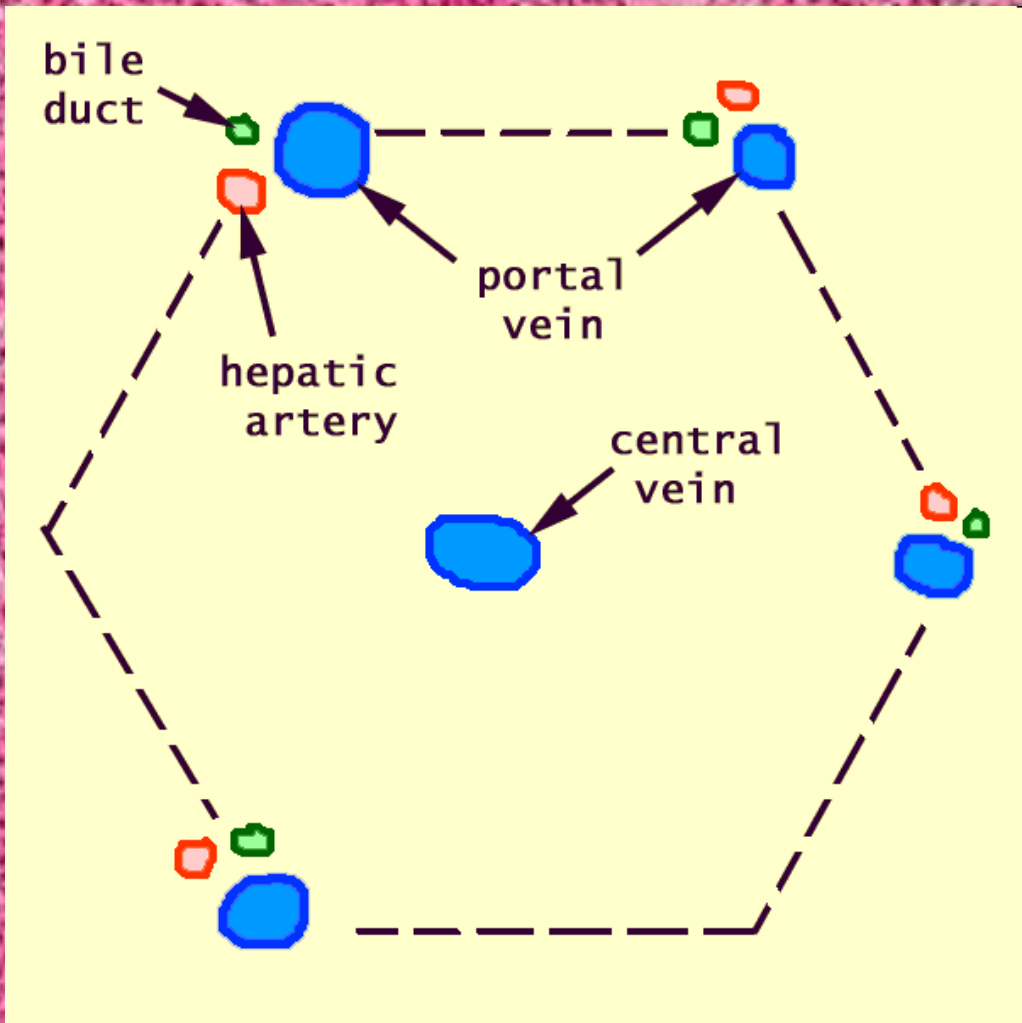
Triade portale

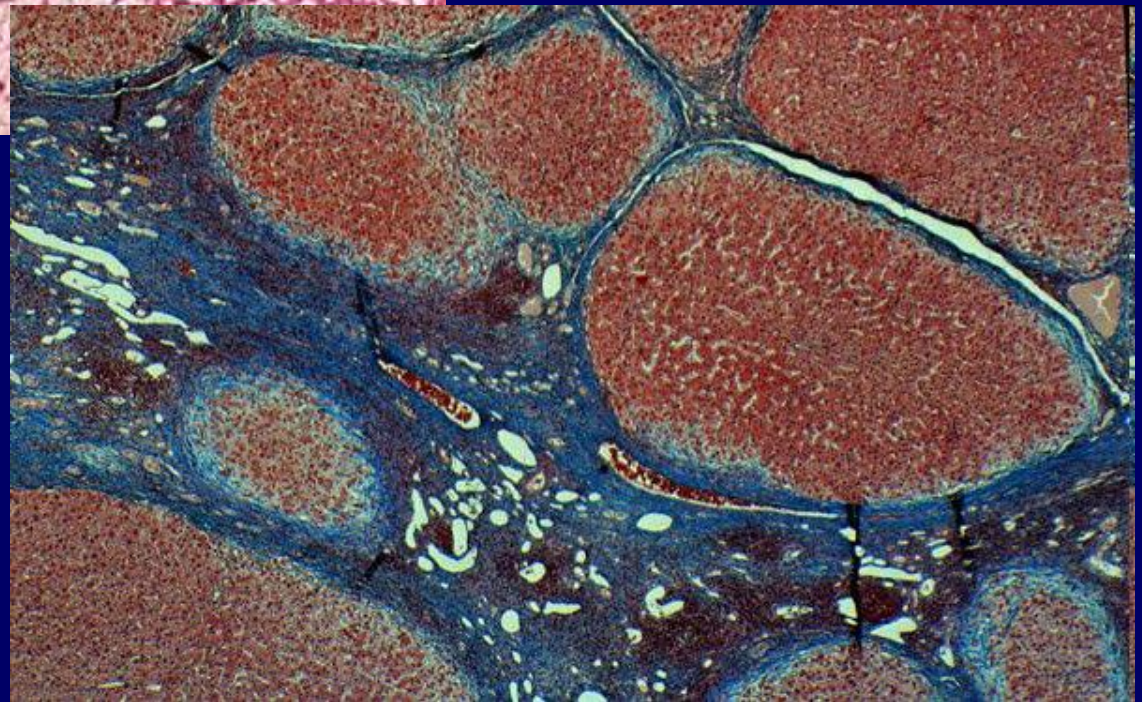
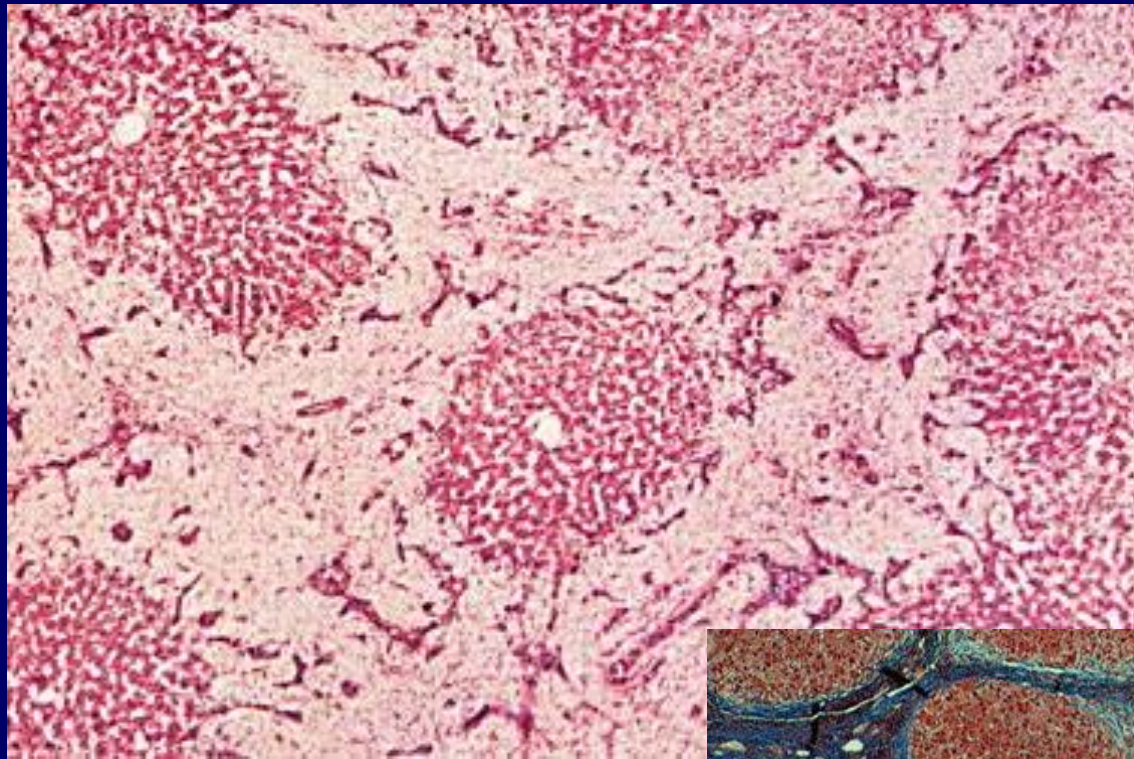
Sinusoidi

Lamine di cellule epatiche

Vena centrale (tributaria di una vena epatica tramite una vena sottolobulare)

Aspetto lobulare normale del fegato

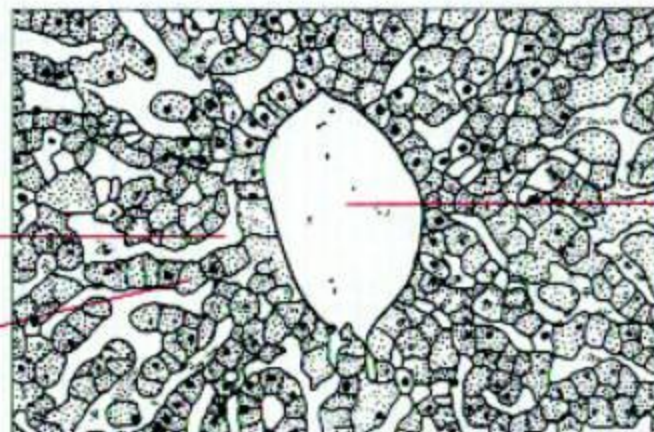




BASI FISIOPATOLOGICHE

- A cirrosi instaurata le conseguenze fisiopatologiche più importanti sono:
 - Aumento della rigidità della struttura epatica, in particolare di quella vascolare;
 - Riduzione della permeabilità dei sinusoidi (“capillarizzazione” dei sinusoidi);
- A cui consegue:
 - Aumento delle resistenze vascolari intraepatiche, con riduzione del flusso portale;
 - Riduzione dell’attività detossificante epatica sul sangue di provenienza dal territorio splancnico;
 - Progressivo instaurarsi di ipertensione portale con apertura di circoli collaterali porto-sistemici e comparsa di splenomegalia.

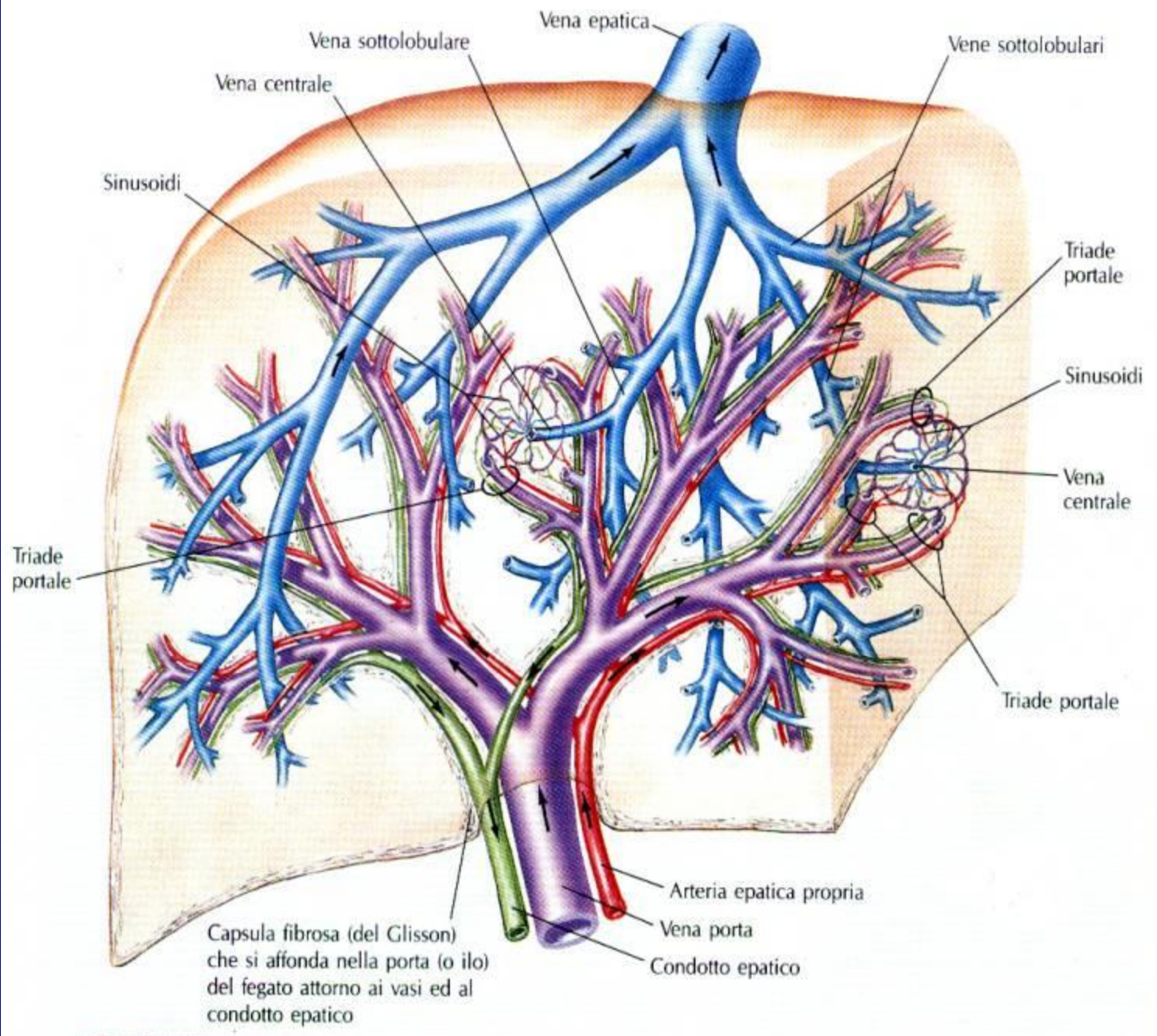
Vena centrolobulare.

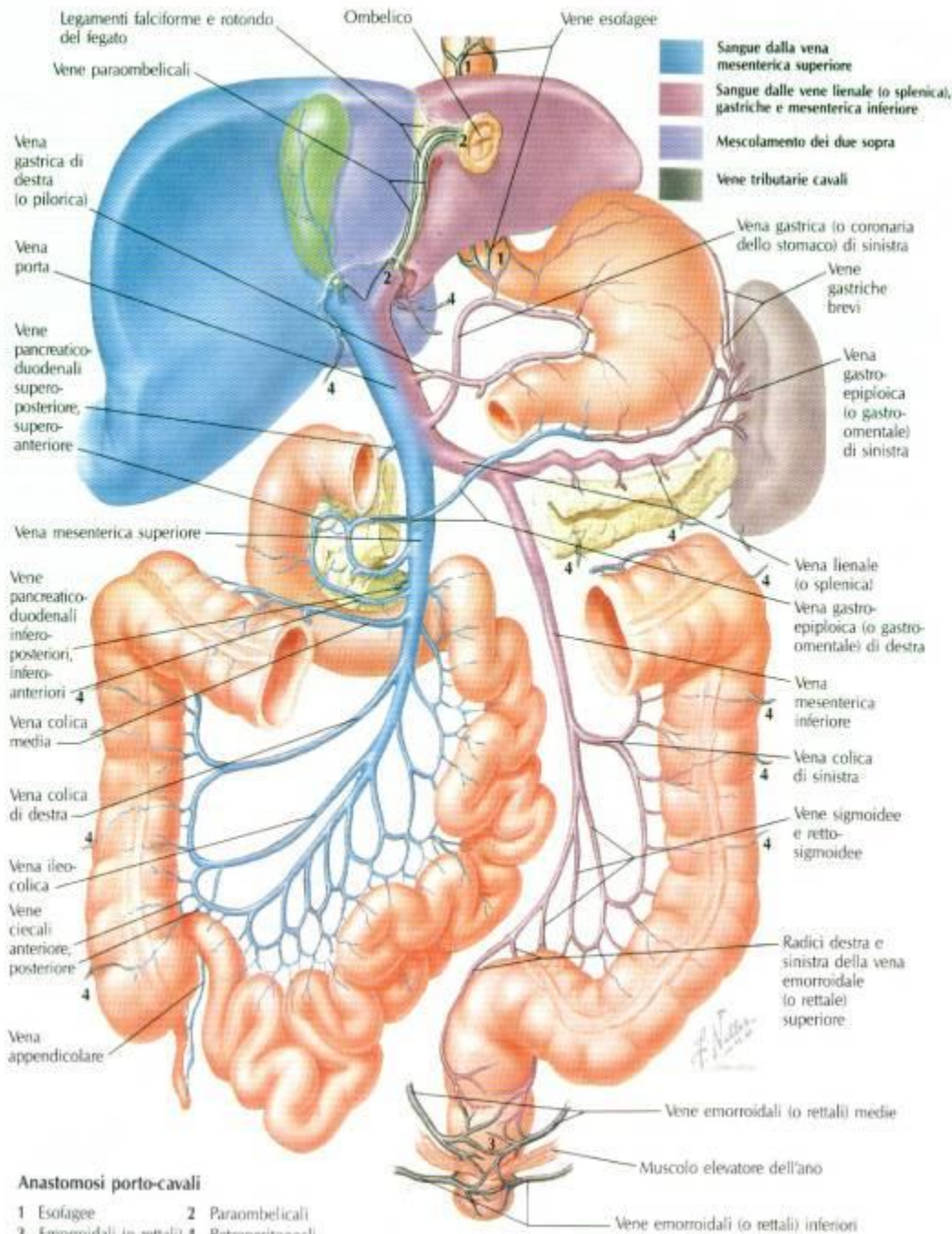


sinusoide

vena
centrolobulare

lamina
epatocitaria





Vene tributarie della vena porta: anastomosi porto-cavali

Etiologia

PRINCIPALI FORME DI CIRROSI EPATICA IN RAPPORTO ALLA EZIOLOGIA

- **Virale:** Virus B, C, Delta
- **Alcoolica**
- **Da disordini metabolici**
 - Emocromatosi primitiva
 - Morbo di Wilson
 - Deficienza di α_1 -antitripsina
 - Glicogenosi / Galattosemia
 - Tirosinemia
 - NASH
- **Autoimmune**
 - Epatite cronica autoimmune,
 - Cirrosi biliare primitiva

PRINCIPALI FORME DI CIRROSI EPATICA IN RAPPORTO ALLA EZIOLOGIA

- **Iatrogena**
 - Metotrexate, amiodarone, α -metildopa
 - Lesione chirurgica delle vie biliari
- **Aumento resistenze nelle vene sovraepatiche**
 - Scompenso cardiaco
 - Pericardite costrittiva
 - Trombosi delle vene sovraepatiche
- **Varie**
 - Emosiderosi secondarie
 - Stenosi congenite o acquisite delle vie biliari
- **Cirrosi criptogenetica**

EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE (I)

ETA'

- Nella maggioranza dei casi la cirrosi si manifesta clinicamente tra i 50 e i 70 anni

SESSO

- Il Sesso maschile è più colpito del femminile

EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE (II)

DECORSO caratterizzato da:

- Una lunga fase asintomatica (può durare molti anni)
- Una fase sintomatica o di scompenso, caratterizzata dalla comparsa di sintomi dovuti alle complicanze
- In molti casi la cirrosi non presenta segni e sintomi ed è un reperto occasionale

EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE (III)

SVILUPPO DI CARCINOMA EPATOCELLULARE

- Si verifica nel 2-3% dei cirrotici ogni anno

MORTALITA'

- La mortalità globale nei pazienti cirrotici è del 10% circa all'anno.
- Nelle forme scompensate essa può giungere al 25% circa all'anno

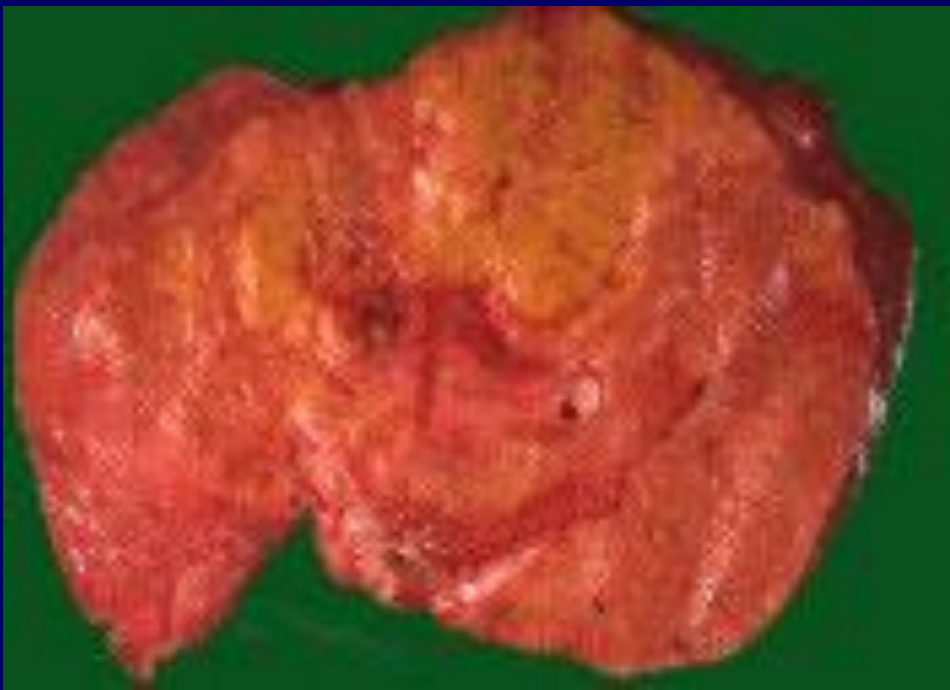
CAUSE DI MORTE

- Più frequenti:
emorragia da rottura di varici esofagee
insufficienza epatica

Epatocarcinoma su cirrosi epatica



HCC



FISIOPATOLOGIA

FISIOPATOLOGIA

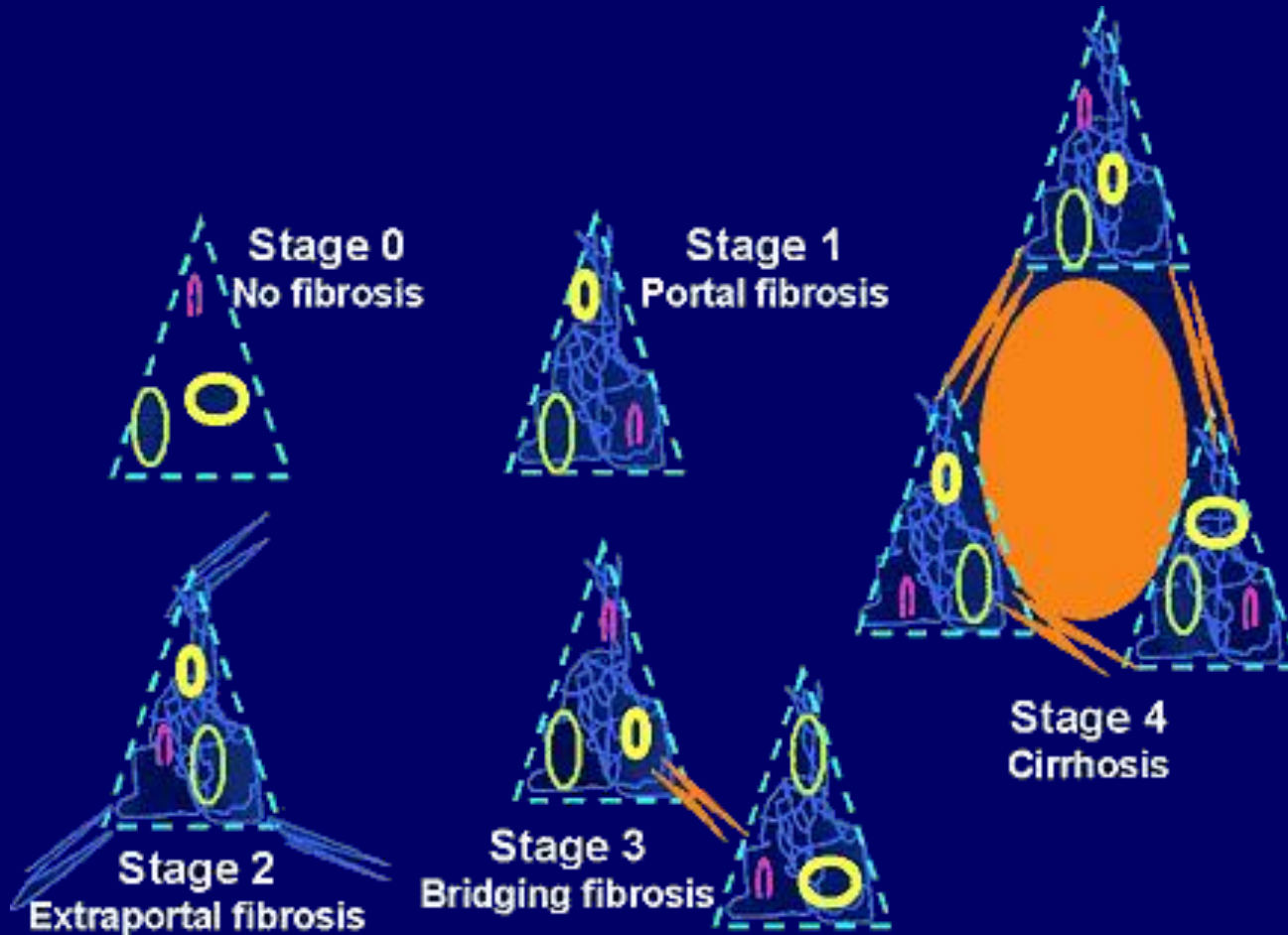
- **Necrosi epatocitaria:**
punto di partenza comune della cirrosi di qualsiasi eziologia
- **Collasso dello stroma**
- **Rigenerazione nodulare e deposizione di collagene (fibrosi)**

Il persistere della causa lesiva (consumo di alcool, infezione virale) può accelerare l'evoluzione della malattia

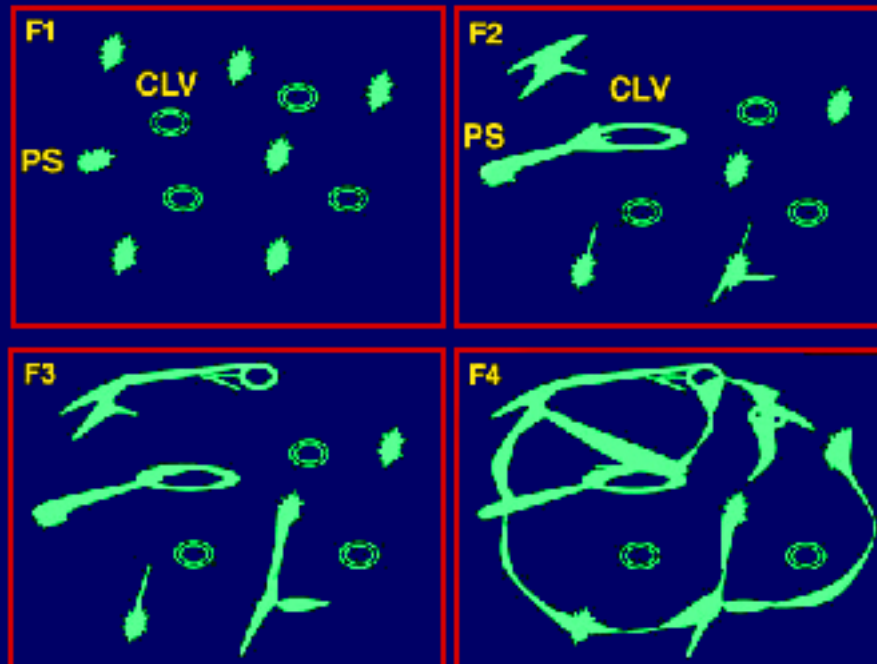
FISIOPATOLOGIA DELLA FIBROGENESI

- **La cirrosi epatica è il risultato di un lungo periodo durante il quale la normale architettura del parenchima epatico viene progressivamente sovvertita per l'apposizione di un eccesso di tessuto connettivo**
- **Artefici principali del progressivo accumulo di collagene sono le cellule stellate o cellule di Ito**
- **In condizioni di normalità queste cellule sono deputate soprattutto all'immagazzinamento della vitamina A**

Stages Leading to Cirrhosis



Progressione della Fibrosi

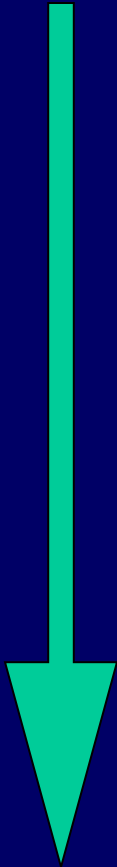


FISIOPATOLOGIA DELLA FIBROGENESI

- **In seguito a stimoli infiammatori cronici, le cellule stellate (cellule di Ito) vengono attivate da citochine:
TNF, TGF-beta, IL-2, IL-6**
- **In conseguenza di questa attivazione, le cellule stellate aumentano di numero e assumono caratteristiche simili a quelle dei fibroblasti**
- **Si ha sintesi di collagene e sua deposizione negli spazi periportal**

FIBROGENESI EPATICA

- **Accumulo di collagene negli spazi di Disse che porta alla perdita di fenestrate dei sinusoidi (capillarizzazione)**
- **Sostituzione delle zone di necrosi epatocitaria con tessuto fibrotico**
- **Formazione di setti porto-portali e porto-centrali**
- **Inglobamento degli epatociti in strutture disordinate nodulari (noduli di rigenerazione)**



FISIOPATOLOGIA. Cirrosi epatica

Aumento delle resistenze vascolari intraepatiche noduli di rigenerazione / setti fibrotici / capillarizzazione dei sinusodi



Ridotta perfusione degli epatociti



Stimolazione dei barocettori sinusoidali



Ridotta funzione epatocitaria



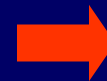
Iperensione portale



Shunts porto-sistemici

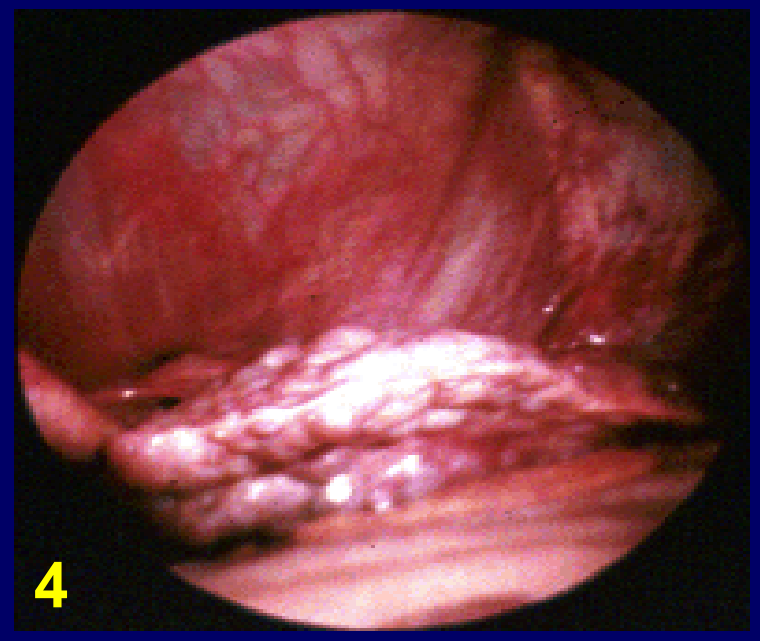
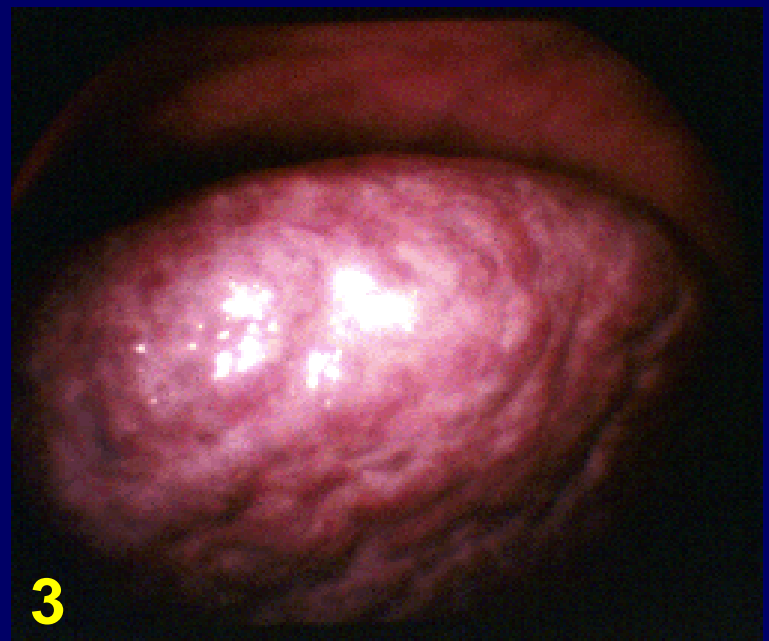
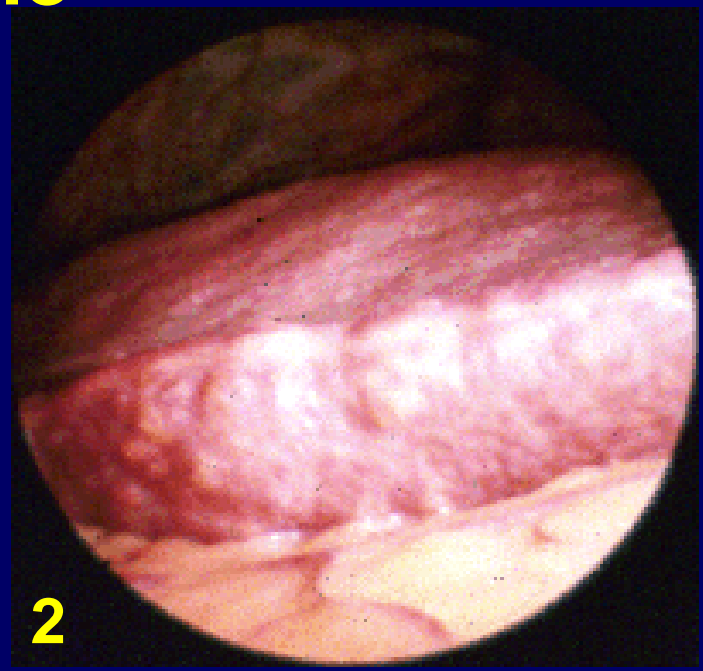
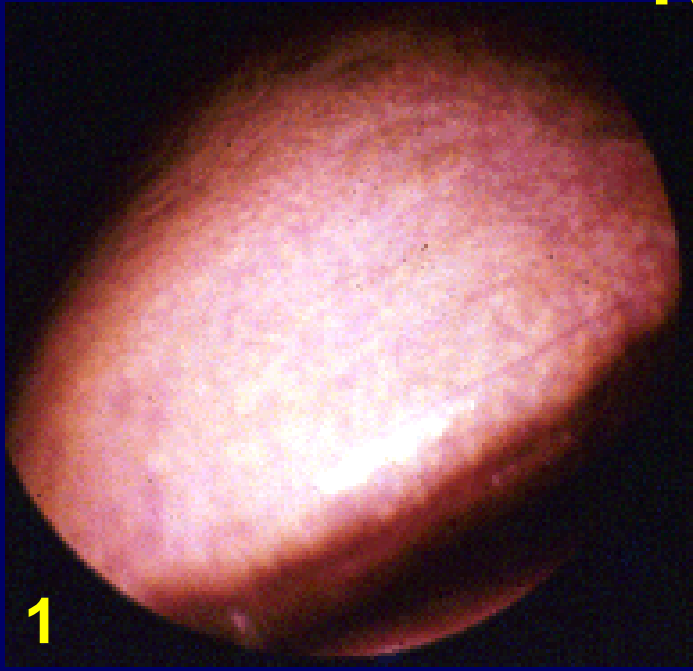
Ritenzione idrosalina → Ascite - Edemi

Arrivo al SNC di sostanze neurotossiche di provenienza intestinale



Encefalopatia porto-sistemica

Rigenerazione nodulare



HOW IS THE DIAGNOSIS OF CIRRHOSIS MADE?

- Physical examination
 - Liver may be enlarged
 - Small spider-like markings on the skin (especially on the chest).
- Laboratory studies
 - Decrease blood proteins
 - Elevated bilirubin
 - Abnormal levels of liver enzymes
 - Diminished levels clotting factors
- Confirmed in some patients by a biopsy

DIAGNOSI CLINICA

- **La cirrosi non comporta di per sé sintomi soggettivi**
- **La comparsa di sintomi è spesso conseguenza del sopraggiungere di una complicanza**
- **Le complicanze sono per lo più correlate all'ipertensione portale**

Sintomi

Confusione
mentale
Delirium
tremens

Anoressia

Nausea

Vomito
ematico

Ittero
e prurito

Dolore
addominale

Gonfiore
addominale

Tremore

Perdita
di libido

Gonfiore
delle caviglie

Segni

Encefalopatia

Xantelasma

Ittero

Spider naevi

Ingrossamento
della parotide

Segni di grattamento

Perdita dei peli
ascellari

Ginecomastia

Epatomegalia

Sanguinamento
per punture venose

Splenomegalia

Ematomi

Ascite

Dilatazione venosa

Tremore

Xantomi tendinei

Unghie pallide

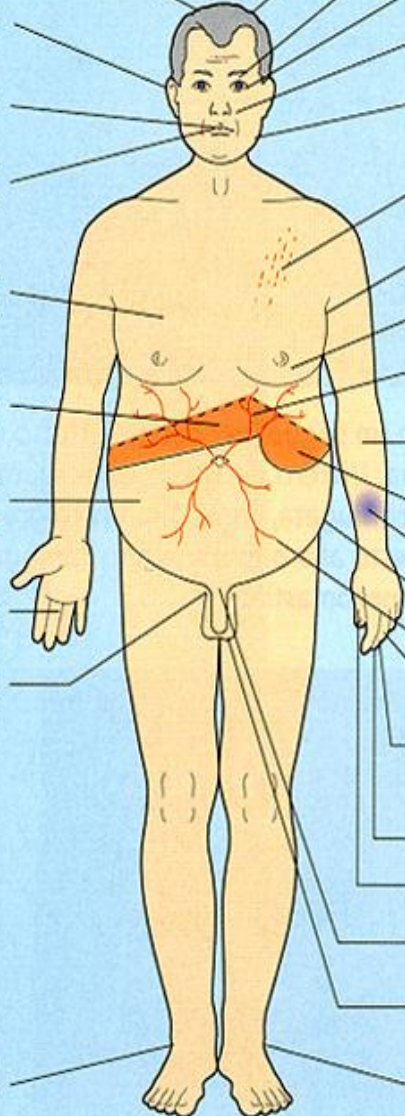
Eritema palmare

Perdita
dei peli pubici

Atrofia testicolare

Edema

Segni e sintomi nelle cirrosi epatica

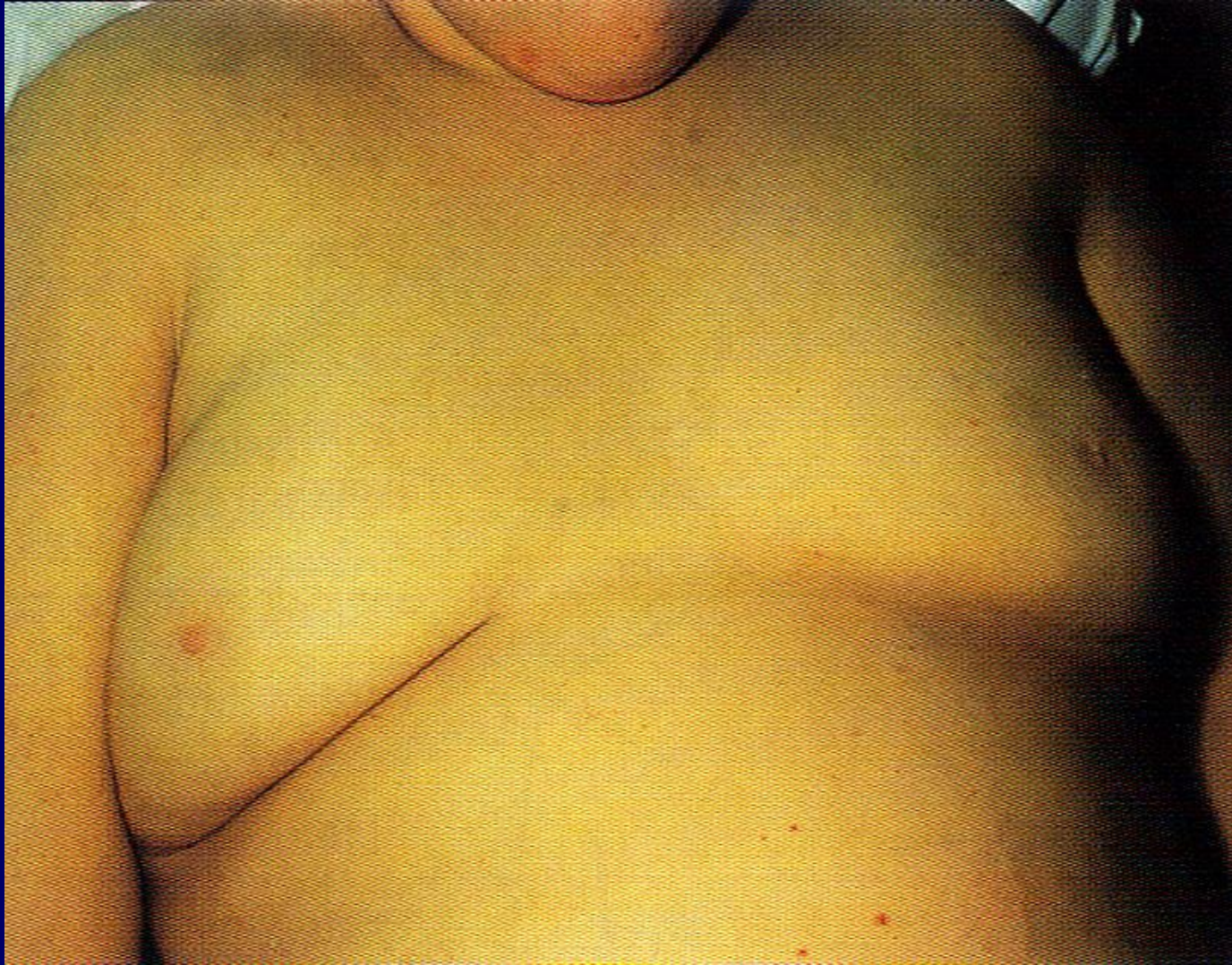




DIAGNOSI CLINICA

- **SEGNI OBIETTIVITA' ADDOMINALE:**
 - Epatomegalia con fegato di consistenza aumentata
 - Splenomegalia piastrinopenia / leucopenia
- **SEGNI CUTANEI:**
 - Eritema palmare
 - Spider naevi



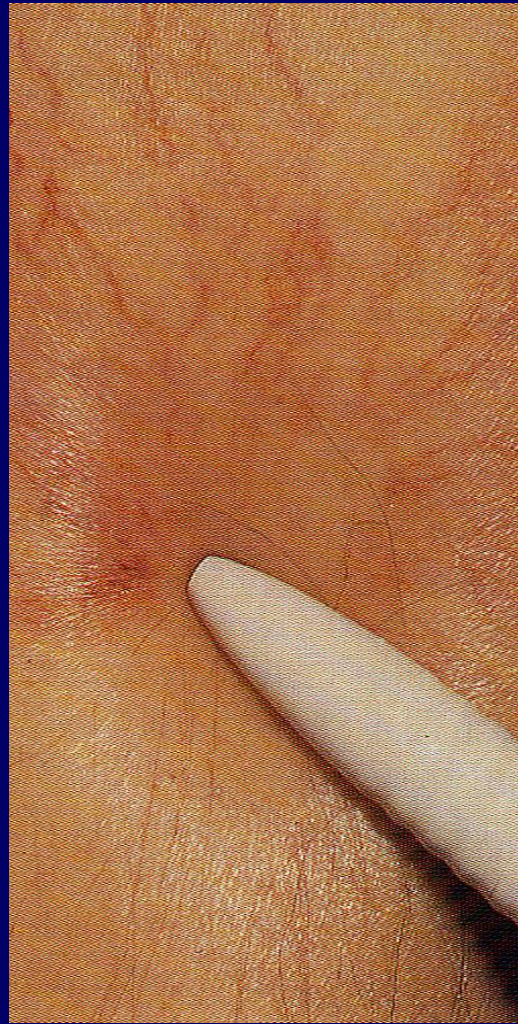
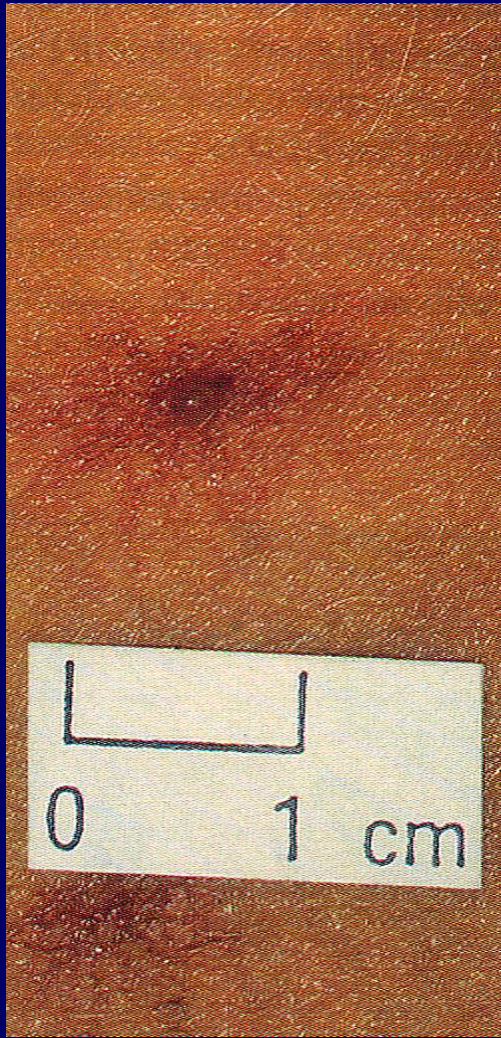


Ittero in
giovane
con
epatite
cronica
attiva



CIRRHOSIS: CLINICAL PRESENTATION

- ***Spider nevi***: vascular lesions consisting of a central arteriole surrounded by many smaller vessels due to an increase in oestradiol. These occur in about 1/3 of cases.
- ***Palmar erythema***: exaggerations of normal speckled mottling of the palm, due to altered sex hormone metabolism.
- ***Nail changes***:
 - ***Muehrcke's nails*** - paired horizontal bands separated by normal colour due to hypoalbuminaemia
 - ***Terry's nails*** - proximal two thirds of the nail plate appears white with distal one-third red, also due to hypoalbuminemia
 - ***Clubbing*** - angle between the nail plate and proximal nail fold > 180 degrees
- ***Hypertrophic osteoarthropathy***: chronic proliferative periostitis of the long bones that can cause considerable pain.
- ***Dupytren's contracture***: thickening and shortening of palmar fascia that leads to flexion deformities of the fingers. Common (33% of patients).

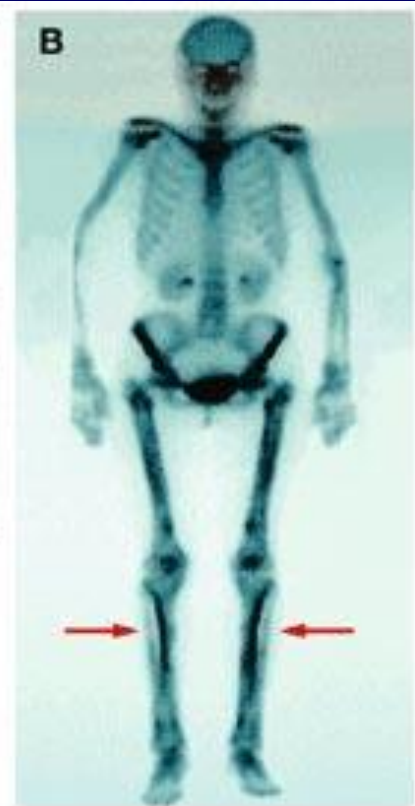


Spider vascolare

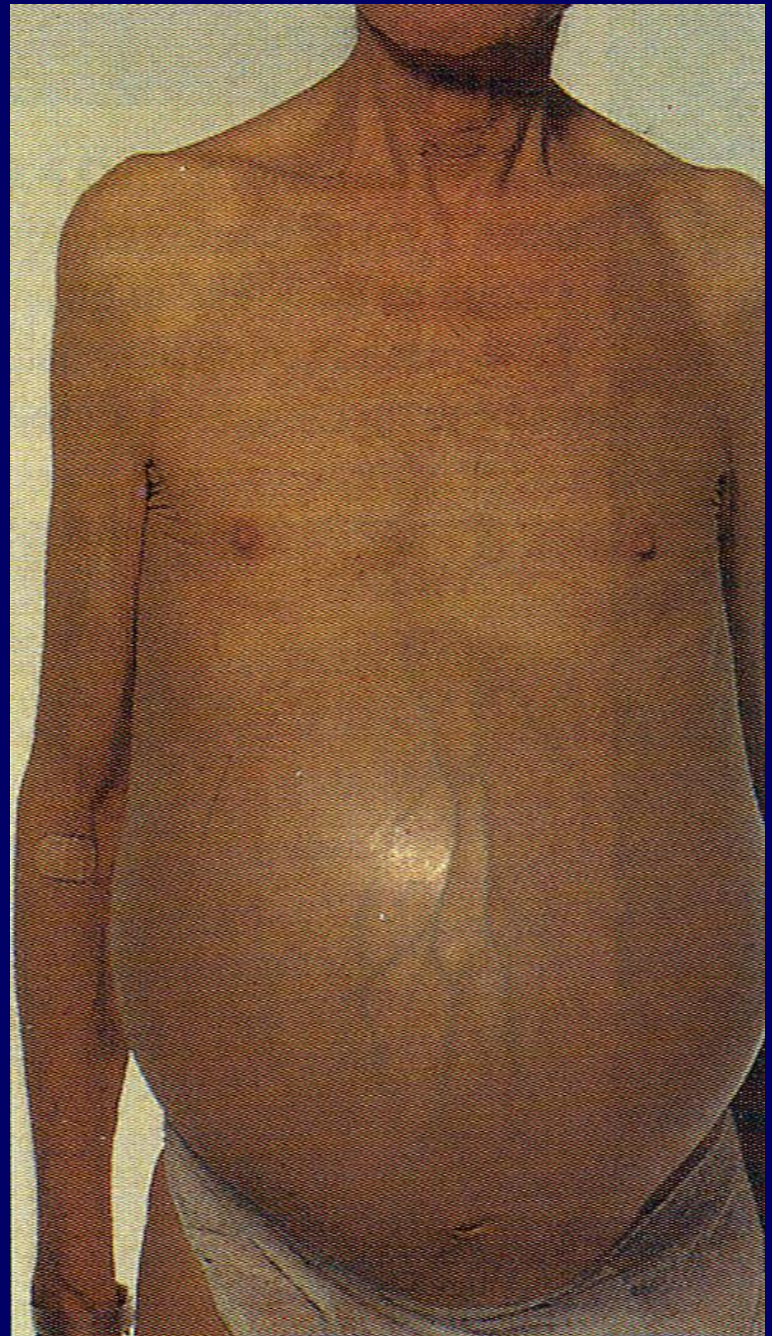


Patogenesi: proliferazione dei vasi sanguigni associata ad aumento dei livelli circolanti di estrogeni





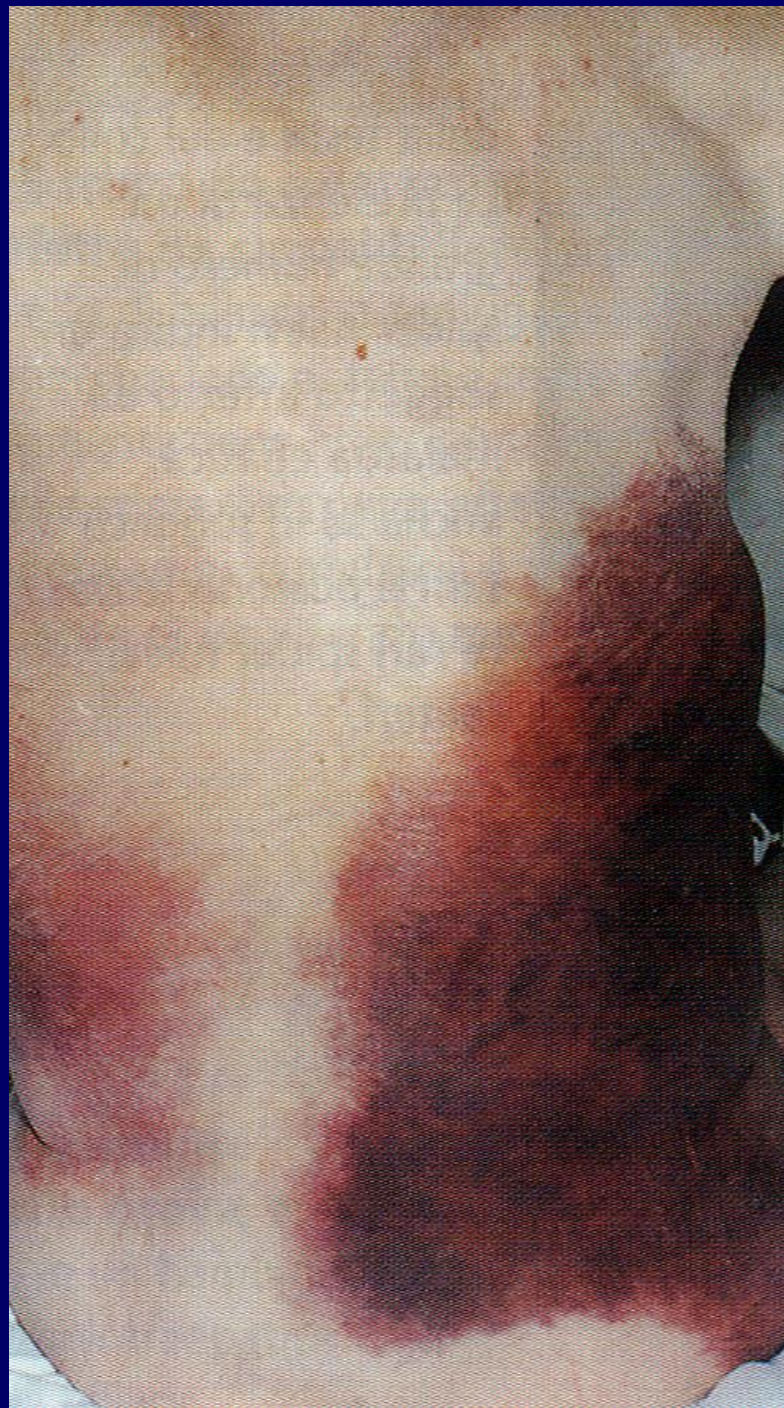
- *Gynaecomastia*
- *Hypogonadism*
- *Hepatomegaly*
- *Splenomegaly*
- *Oesophageal varices*



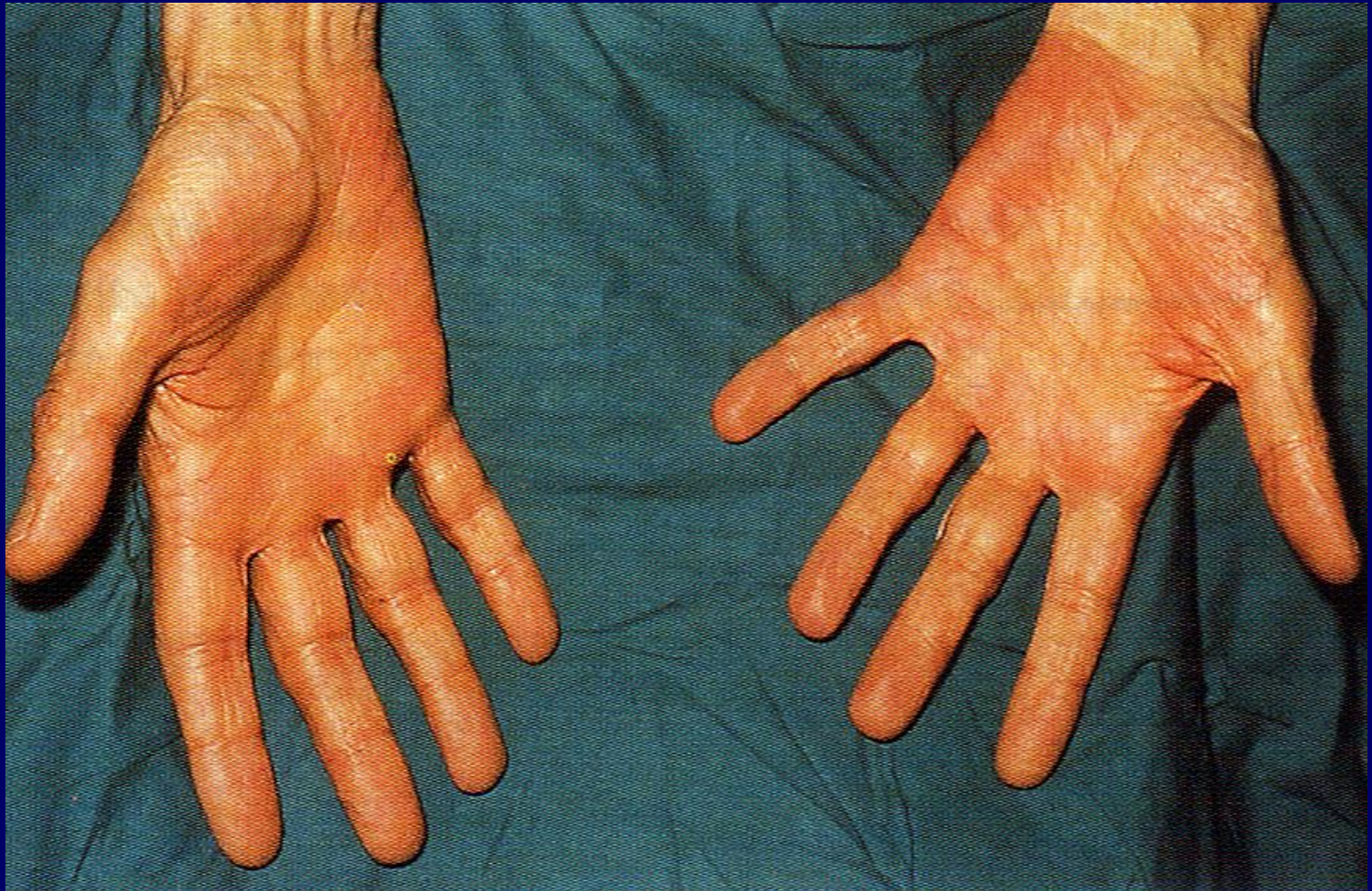


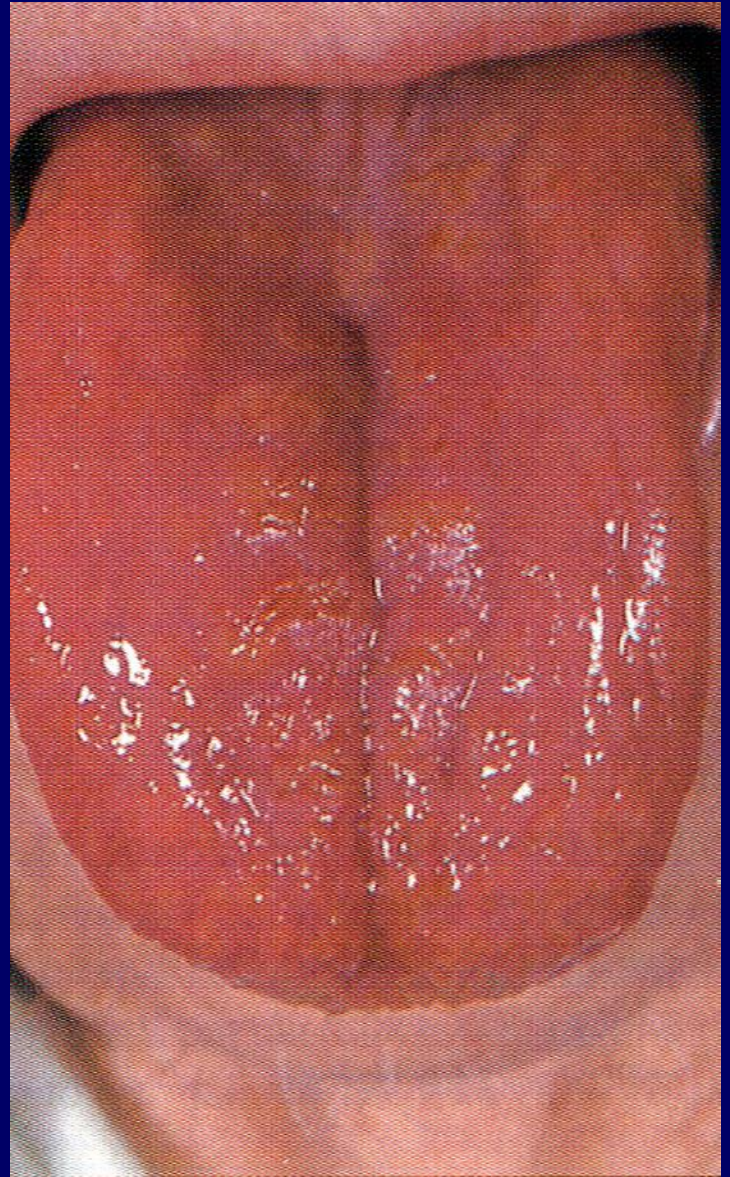
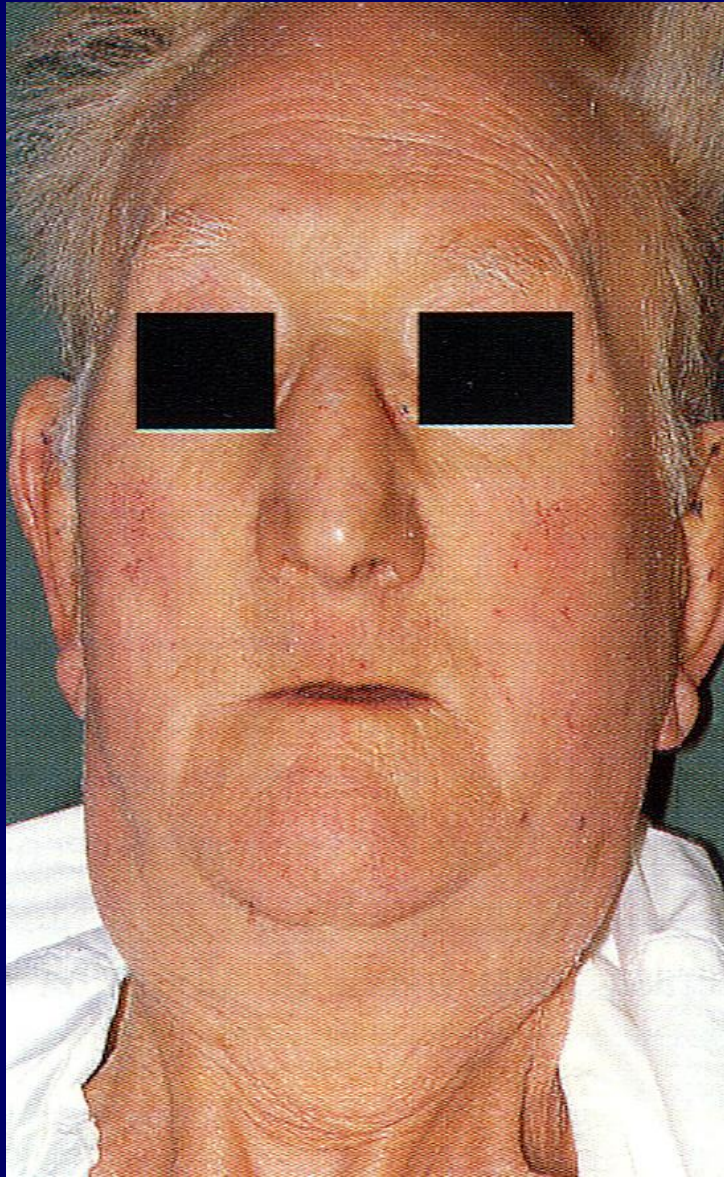
Caput Medusae

- ***Ascites***: accumulation of fluid in the peritoneal cavity giving rise to flank dullness (needs about 1500 mL to detect flank dullness). It may be associated with hydrocoele and penile flomation (swelling of the penile shaft) in men.
- ***Caput medusae***: in portal hypertension, the umbilical vein may open. Blood from the portal venous system may be shunted through the periumbilical veins into the umbilical vein and ultimately to the abdominal wall veins, manifesting as caput medusa.
- ***Cruveilhier-Baumgarten murmur***: venous hum heard in epigastric region (on examination by stethoscope) due to collateral connections between portal system and the remnant of the umbilical vein in portal hypertension.
- ***Foetor hepaticus***: musty odour in breath due to increased dimethyl sulphide.



Eritema palmare







- **Jaundice:** yellow discolouring of the skin, eye, and mucus membranes due to increased bilirubin (at least 2-3 mg/dL or 30 mmol/L). Urine may also appear dark.

Asterixis: bilateral asynchronous flapping of outstretched, dorsiflexed hands seen in patients with hepatic encephalopathy.

Other: weakness, fatigue, anorexia, weight loss.

CIRROSI EPATICA

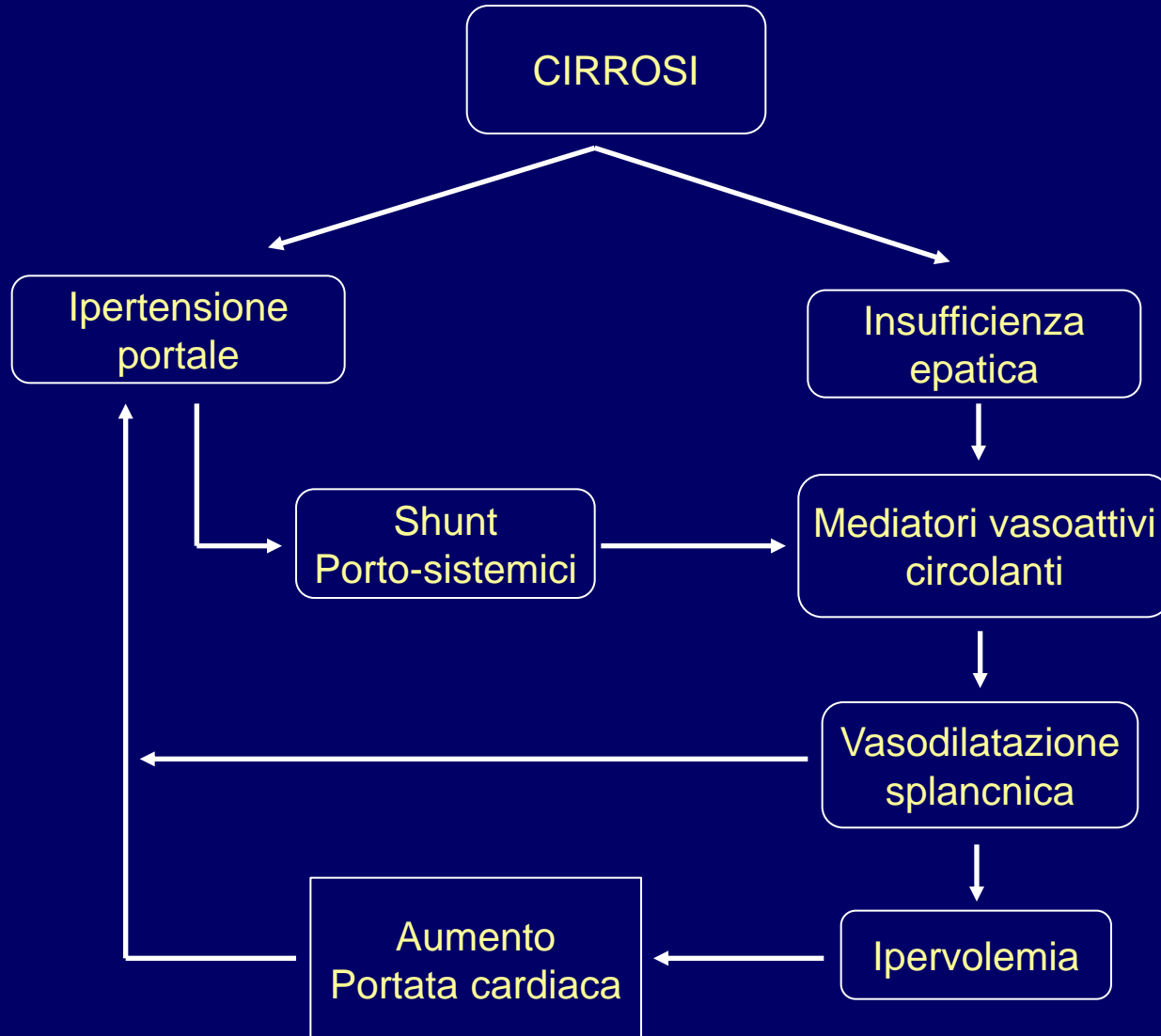
Conseguenze della cirrosi sono:

- un progressivo aumento della pressione nella vena porta, per fibrosi diffusa **(ipertensione portale)**
- una progressiva riduzione della funzione epatocitaria, per sostituzione del parenchima con tessuto fibrotico **(insufficienza epatica)**.
- l'apertura di shunt artero-venosi

Ipertensione Portale

- Elevati regimi pressori nel sistema venoso portale secondari all'aumento delle resistenze nella vena porta
 - VMS, VMI, Vena Splenica
- Collateralizzazione del sistema venoso portosistemico ed arterializzazione della microcircolazione epatica

Meccanismi patogenetici nell'ipertensione portale



Conseguenze dell'ipertensione portale

- Ascite
- Ascite refrattaria
- Peritonite Batterica Spontanea
- Sindrome Epato-
renale



ASCITE

- è la più comune complicazione della cirrosi
- ha un significato prognostico negativo
- peggiora la qualità della vita
- necessita di terapia cronica / invasivi trattamenti
- porta ad ulteriori complicazioni

È LA SFIDA MAGGIORE PER I MEDICI CHE SI
OCCUPANO DI PAZIENTI CON CIRROSI
AVANZATA

CAUSE DI ASCITE

Da ipertensione portale

- cirrosi epatica
- scompenso cardiaco
- epatite fulminante
- epatite acuta su cirrosi
- metastasi epatiche massive
- ascite chilosa in corso di cirrosi
- carcinoma epatocellulare senza cirrosi

Senza ipertensione portale

- carcinosi peritoneale
- peritonite tubercolare
- sindrome nefrosica
- ascite nefrogenica
- pancreatite
- peritonite da Clamydia
- peritonite batterica secondaria
- ascite chilosa maligna

Effetti Sistemici

- Stadio preascitico
 - La gestione renale del Na^+ è alterata, sebbene non si noti una ritenzione conclamata
 - La ritenzione di Na^+ interviene come meccanismo omeostatico per compensare l'aumentata capacità dell'area splancnica
 - Si osserva un'insufficiente capacità di escrezione dell'acqua libera
 - L'aumento dell'acqua corporea totale nei confronti del Na^+ determina una iponatremia da diluizione.

LA SINDROME DA CIRCOLAZIONE IPERDINAMICA

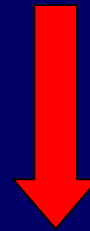
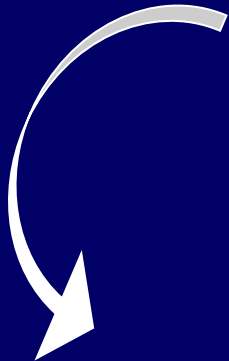
↓ resistenza vascolare periferica

↓ volemia effettiva

↑ output cardiaco

↑ Frequenza cardiaca

↓ Pressione arteriosa

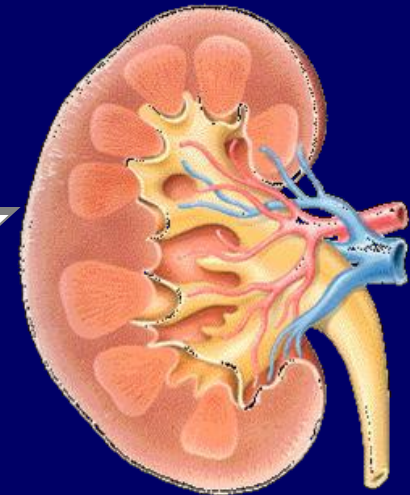


PATOGENESI DELLA RITENZIONE DEI FLUIDI

Iperensione portale



Ritenzione renale di $\text{Na}^+/\text{H}_2\text{O}$



ASCITE

TEORIE STORICHE SULLA FORMAZIONE DELL'ASCITE NELLA CIRROSI EPATICA (II)

Teoria dell'"*Overflow*" dell'Ascite da un volume plasmatico circolante espanso

Ipertensione portale sinusoidale



Stimolazione dei baricentri epatici "a bassa pressione"



PRIMITIVA RITENZIONE RENALE DI SODIO E ACQUA



Espansione del volume plasmatico



Formazione di Ascite

SEQUENZA DI EVENTI TRAMITE I QUALI LA VASODILATAZIONE ARTERIOSA PERIFERICA INIZIA LA RITENZIONE RENALE DI ACQUA E SODIO NELLA CIRROSI

Ipotesi di Schrier

CIRROSI COMPENSATA

Ritorno alla norma della escrezione renale di H₂O e Na⁺

Renina, aldosterone, noradrenalina e vasopressina ritornano ai valori normali

Adeguato a normalizzare l'omeostasi circolatoria

CIRROSI EPATICA

Ipertensione portale sinusoidale

Vasodilatazione arteriolare splancnica

Riduzione volume ematico arterioso effettivo

Stimolazione sistema RAA, Sistema Nervoso Simpatico e Vasopressina

Riduzione di H₂O e Na⁺

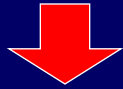
SEQUENZA DI EVENTI TRAMITE I QUALI LA VASODILATAZIONE ARTERIOSA PERIFERICA INIZIA LA RITENZIONE RENALE DI ACQUA E SODIO NELLA CIRROSI

Ipotesi di Schrier

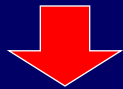


Teoria classica dell'ipoafflusso

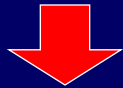
Ipertensione portale sinusoidale



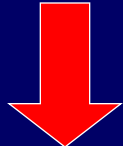
Formazione linfa > Drenaggio linfa



Formazione dell'ascite

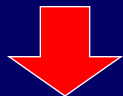


Riduzione del volume plasmatico



Barocettori per Alta
e Bassa Pressione

Aumentata attività del sistema Renina-
Angiotensina-Aldosterone, del Sistema Nervoso
Simpatico e della Vasopressina



RITENZIONE SECONDARIA DI Na⁺ ED ACQUA

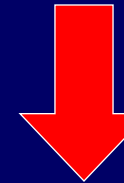
Teoria dell'iperafflusso

Ipertensione portale sinusoidale



Recettori epatici
per la pressione

RITENZIONE PRIMARIA
DI Na⁺ ED ACQUA

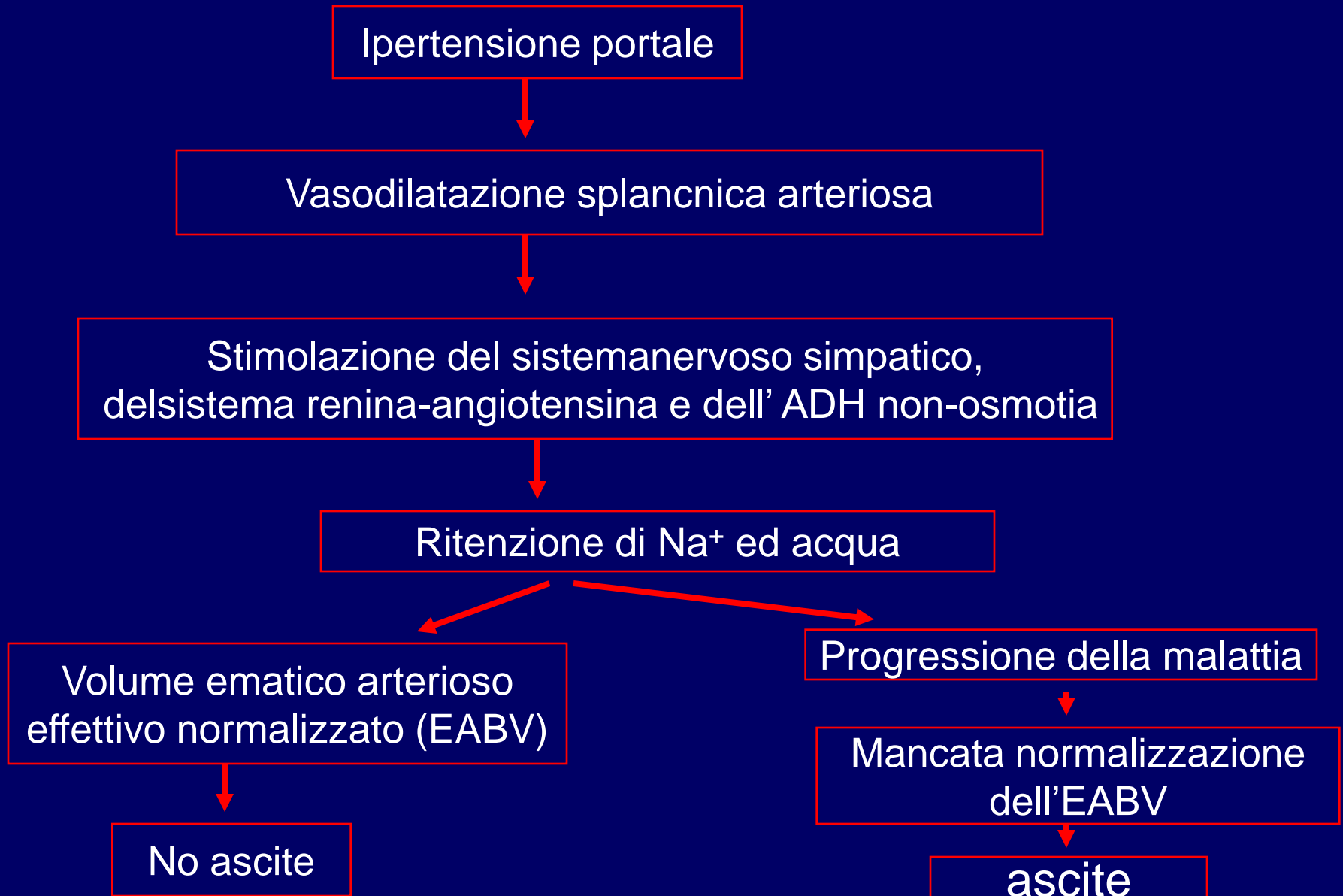


Espansione del Volume Plasmatico

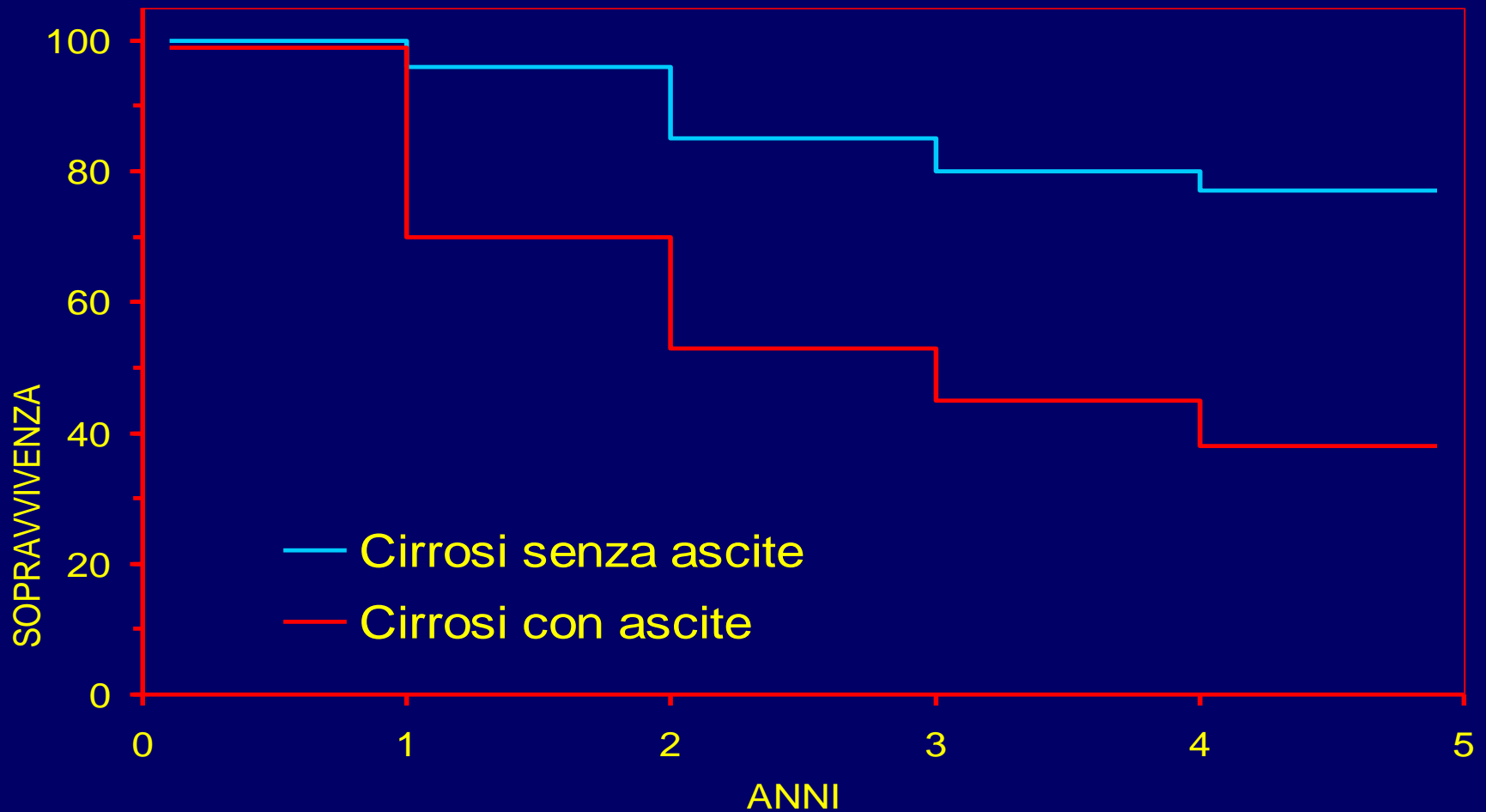


Formazione dell'Ascite

Ipotesi della vasodilazione arteriosa periferica



PROGNOSI DELL'ASCITE



D'Amico et al., 1986; Ginés et al, 1987; Salerno et al, 1993

Definizioni di Ascite Refrattaria

Ascite diuretico-resistente: Mancata risposta (perdita di peso < 200 g/die escrezione urinaria di $\text{Na}^+ < 50$ mol/die) con una dieta di 50-mmol di Na^+ /die e dosi massime di diuretici (spironolattone 400 mg/die e furosemide 160 mg/die per 2 settimane).

Ascite diuretico-intrattabile: Comparsa di complicazioni diuretico-indotte, quali severi disturbi elettrolitici, insufficienza renale o encefalopatia epatica, che precludono l'uso di una dose efficace di diuretici.

CIRROSI EPATICA: FISIOPATOLOGIA

Aumento delle resistenze vascolari intra-epatiche
noduli di rigenerazione / setti fibrotici /
capillarizzazione dei sinusodi



Ridotta perfusione
degli epatociti



Ridotta funzione
epatocitaria



Necrosi epatocitaria da
noxae lesive



Stimolazione dei
barocettori sinusoidali



Iperensione portale



Shunts porto-sistemici

CIRROSI EPATICA: FISIOPATOLOGIA

**Ridotta funzione
epatocitaria**

Ipoalbuminemia
Edemi declivi

Difetti di coagulazione
Ridotta utilizzazione
della vitamina K

Alterazioni ormonali
Riduzione della libido
Ginecomastia

Alterazioni metaboliche
Diabete

CIRROSI EPATICA

Fenomeni emorragici

- **Nel fegato cirrotico si ha una ridotta sintesi di quasi tutti i fattori della coagulazione. Particolarmente compromessa è in genere la sintesi del fattore VII, del II, del X e del IX**
- **La ridotta sintesi indotta dalla diminuzione della massa epatica si accompagna in qualche caso a un deficit di vitamina K per carente assorbimento**
- **Essendo il fegato l'organo deputato alla sintesi dei fattori endogeni antifibrinolitici e alla clearance dei fattori della coagulazione attivati, si può osservare nella cirrosi un certo grado di coagulazione intravascolare disseminata (DIC) che contribuisce al consumo dei fattori della coagulazione**

CIRROSI EPATICA

Fenomeni emorragici

- **Ridotta sintesi di quasi tutti i fattori della coagulazione:
fattore II; VII; IX; X; → alterazione INT**
- **Possibile deficit di vitamina K
(colestasi cronica)**
- **Consumo dei fattori della coagulazione indotto da coagulazione intravascolare disseminata (DIC)**
 - **ridotta sintesi dei fattori endogeni antifibrinolitici**
 - **ridotta clearance dei fattori della coagulazione attivati**

ALTERAZIONI DEL SISTEMA EMOPOIETICO E DELLA COAGULAZIONE.

La leucopenia e la trombocitopenia si osservano comunemente nei cirrotici, in genere associate ad una lieve anemia.

Coagulation Abnormalities in Cirrhosis

ABNORMALITY	LABORATORY FEATURES
Thrombocytopenia and thrombopathy	Platelet count $< 80,000/\mu\text{L}$ Bleeding time > 9 min Impaired aggregation
Altered synthesis of vitamin K-dependent coagulation factors	Prolonged prothrombin time Decreased factor VII levels Normal factor VIII levels
Dysfibrinogenemia	Fibrinogen normal or low Increase in fibrin degradation products, D-dimer Prolonged thrombin time Prolonged reptilase time

ALTERAZIONI DEL SISTEMA EMOPOIETICO E DELLA COAGULAZIONE.

Volume ematico

Spesso il volume ematico è aumentato nei cirrotici, in particolare ascitici o con ittero ostruttivo.

L'ipervolemia può essere responsabile almeno in parte della riduzione dei valori di emoglobina e della conta eritrocitaria.

L'emoglobina circolante totale è ridotta in circa la metà dei cirrotici.

ALTERAZIONI DEL SISTEMA EMOPOIETICO E DELLA COAGULAZIONE.

Alterazione eritrocitarie

- **Anemia ipocromica**
- **macroцитi “sottili” e cellule bersaglio**
- **Acantociti, L'eritrocitosi.**

CIRROSI EPATICA

Alterazioni ormonali e metaboliche

- **Gli uomini con una cirrosi attiva hanno spesso una libido diminuita insieme ad una diminuzione della potenza erettile. Nelle fasi avanzate della malattia alcuni pazienti sono sterili, con anomalie del liquido seminale. I testicoli si riducono di volume.**
- **Anche i caratteri sessuali secondari si modificano con una diminuzione dei peli e la comparsa di ginecomastia, particolarmente frequente nei cirrotici alcolisti**
- **Il meccanismo con cui si verificano queste alterazioni è una diminuzione del testosterone plasmatico e in particolare della quota (attiva) non legata alle globuline.**

CIRROSI EPATICA

Alterazioni ormonali e metaboliche

Ridotta sintesi di testosterone

- diminuzione della libido e della potenza erettile
- sterilità, anomalità del liquido seminale
- ipotrofia dei testicoli

Ridotta clearance di estrogeni

- diminuzione dei peli
- ginecomastia

DISFUNZIONI ENDOCRINOLOGICHE

Emocromatosi

Insufficienza gonadica

Disfunzione ipotalamica

Diabete

Cirrosi biliare primitiva

tiroidite autoimmune

alterazioni del metabolismo osseo

Cirrosi alcolica

insufficienza gonadica

disfunzione ipotalamica

**DISFUNZIONI
ENDOCRINOLOGICHE
IN CORSO DI
MALATTIE EPATICHE
CRONICHE**

Femminizzazione e ipogonadismo

- ↑ estron
- ↓ dei livelli di testosterone
- ↑ sex hormon-binding protein
- disfunzione ipotalamica
- atrofia testicolare
- ginecomastia
- Ipotiroidismo
- ↓ triiodotironina
- ↓ o ↔ thyroxine-binding protein

Pancreas esocrino

Diabete

Aumento della glicemia postprandiale

Insulino-resistenza

ipoglicemia

Surrene

Epifisi

Ipofisi

hGH

Paratiroidi e metabolismo osseo

FEMMINIZZAZIONE E IPOGONADISMO

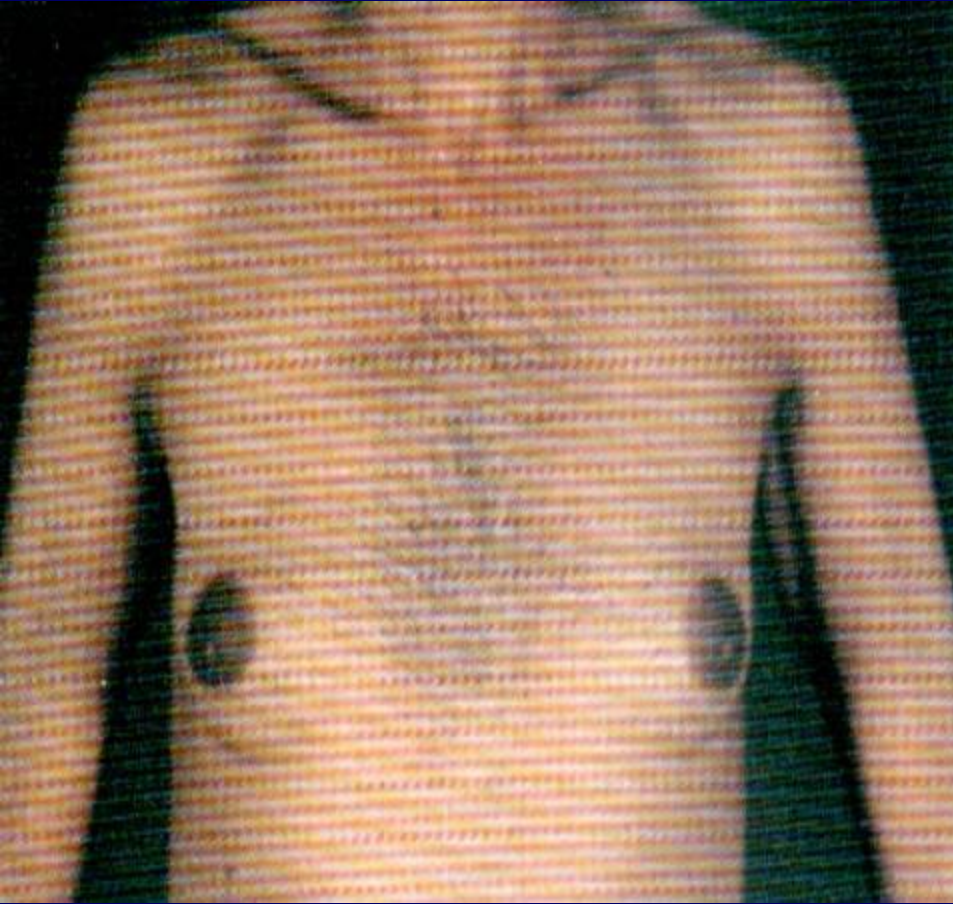
I **segni clinici** negli uomini sono: diminuzione della libido, degli spermatozoi, atrofia testicolare, ginecomastia, diminuzione della massa muscolare, spider e della distribuzione dei capelli.

Nelle donne, in particolare giovani, si può rilevare acne ed irsutismo.

Negli uomini affetti da cirrosi la femminizzazione è conseguente ad una diminuzione dei livelli sierici di testosterone ed a un aumento relativo degli estrogeni circolanti (essenzialmente di derivazione surrenalica).

La diminuzione del testosterone è conseguente alla diminuita sintesi testicolare, e l'aumento degli estrogeni, che sembra correlarsi all'aumento della conversione periferica degli androgeni in estrogeni.

Ginecomastia



L'ipotesi patogenetica originaria di un difetto del catabolismo e della eliminazione degli estrogeni da parte del fegato non sembra adesso sempre sostenibile poiché né l'emivita plasmatica né la velocità di clearance metabolica di questi ormoni sono modificate in tutti i pazienti con cirrosi e non esiste sempre proporzionalità tra grado di insufficienza epatica e manifestazioni cliniche di femminilizzazione; pertanto, la patogenesi rimane tuttora sconosciuta.

Alterazioni polmonari che possono complicare una malattia epatica cronica

- ✓ Ipossia
- ✓ Shunt intrapolmonari
- ✓ Alterazioni del rapporto ventilazione perfusione
- ✓ Riduzione del transfer factor
- ✓ Versamento pleurico
- ✓ Sollevamento del diaframma
- ✓ Atelectasia della base
- ✓ Ipertensione polmonare primitiva
- ✓ Shunt porto-polmonari
- ✓ Aspetto a vetro smerigliato della radiografia del torace.

Malattie del pancreas esocrino

Le turbe del metabolismo degli ormoni glucoregolatori (cortisolo, glucagone, GH) danno ragione della maggior frequenza di intolleranza ai carboidrati.

Gli episodi ipoglicemici che possono verificarsi nei cirrotici possono essere in relazioni ad iperinsulinemia quale risultato di una difettosa degradazione dell'ormone e/o di una deviazione del sangue portale nella circolazione sistemica. E' stata ipotizzata anche la possibilità di un esaurimento completo delle riserve di carboidrati

Nell'emocromatosi il diabete è conseguente ad una infiltrazione emosiderinica delle insule pancreatiche.

CIRROSI EPATICA: FISIOPATOLOGIA

Ipertensione portale

Ascite

**Peritonite batterica
spontanea**

Circoli venosi collaterali

**Varici esofago-gastriche
Gastropatia congestizia
Congestione del plesso
emorroidario**

Splenomegalia

Ipersplenismo

**Encefalopatia
porto-sistemica**

CLASSIFICAZIONE DI CHILD-PUGH

Parametro	Punteggio		
	1	2	3
Ascite	Assente	+	++
Encefalopatia	Assente	+	++
Albumina (g/dL)	> 3.5	3.5 - 2.8	< 2.8
Att. Protrombina (%)	> 70%	70 - 40%	< 40%
Bilirubina (mg/dL)	< 2.0	2.0 - 3.0	> 3.0

Classe A: 5-6 punti B: 7-9 punti C: 10-15 punti

CLASSIFICAZIONE MELD

(Model for End-Stage Liver Disease)

3,8 x Bilirubina (mg/dl)

+

11,2 x INR

+

9,6 x Creatinina (mg/dl)

Mortalità a tre mesi:

MELD < 9 = 4 %

MELD 10-19 = 27%

MELD 20-29 = 76%

MELD 30-39 = 83%

MELD > 40 = 100%

CIRROSI EPATICA

Malnutrizione

- **Presente in:**
 - 20% dei cirrotici Child A**
 - 40% dei cirrotici Child B**
 - 60% dei cirrotici Child C****E' quindi dipendente dalla malattia**
- **Potenziiali cause:**
 - **Inadeguata assunzione di nutrienti per inappropriati consigli terapeutici o per i disturbi dispeptici che spesso accompagnano il cirrotico**
 - **Ridotto assorbimento, che può dipendere dalla terapia catartica, da un deficit della secrezione biliare o da alterazioni pancreatiche concomitanti, soprattutto nella cirrosi alcolica**
 - **Il cirrotico è spesso un diabetico, il che contribuisce ad alterare lo stato nutrizionale**

DIAGNOSI CLINICA

Se vi è ritenzione idrosalina:

- ascite (distensione addominale, aumento di peso corporeo)
- edemi declivi

Se vi è encefalopatia porto-sistemica:

- tremori agli arti (flapping tremor)
- turbe della coscienza più o meno marcate

CIRROSI EPATICA

Complicanze

Ipertensione portale

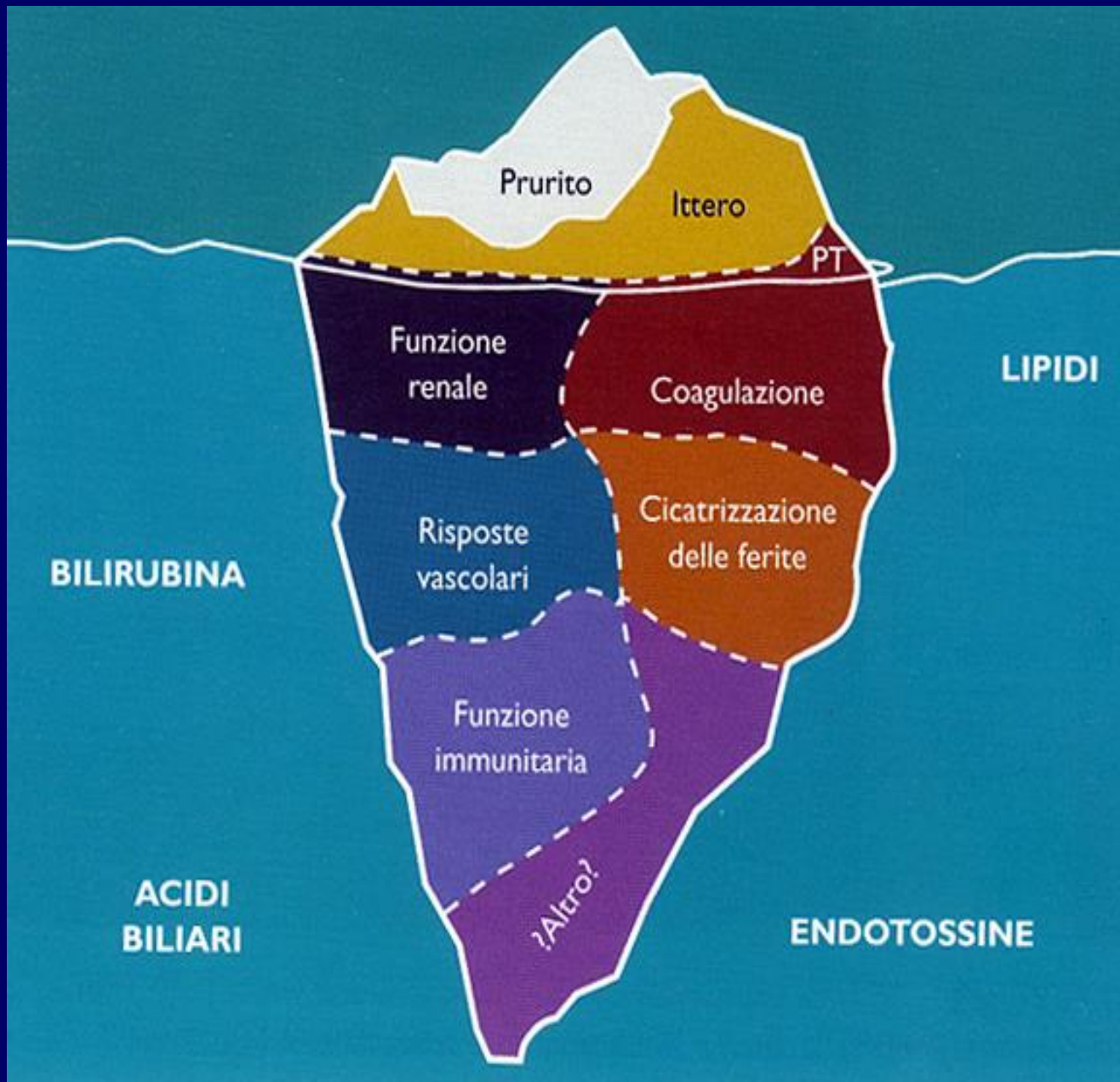
- **Ascite**
- **Peritonite batterica spontanea**
- **Varici esofagee / gastropatia congestizia portale**
- **Splenomegalia (ipersplenismo)**
- **Encefalopatia porto-sistemica**

Insufficienza epatocellulare

- **Edemi (ipoalbuminemia)**
- **Difetti coagulanti (ridotta utilizzazione Vit. K)**
- **Alterazioni ormonali / metaboliche**

Malnutrizione

Sindrome epato-renale



Effetti extraepatici dell'ittero

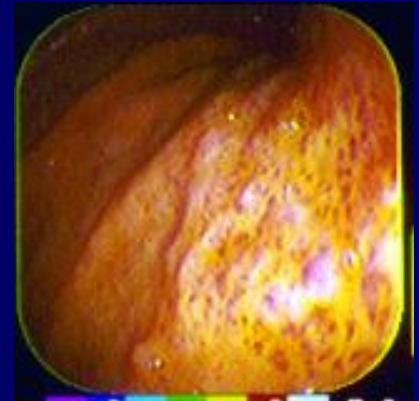
DIAGNOSI CLINICA

Se vi è ipertensione portale:

- varici esofago / fondo gastrico
- varici duodeno / colon
- gastropatia congestizia portale



Sanguinamento digestivo con ematemesi e/o melena



L'emorragia da varici tende spesso a recidivare (60% entro un anno) ed ha un'elevata mortalità (30-50%)

FOLLOW-UP CLINICO DELLA CIRROSI EPATICA

- **Monitoraggio della funzionalità epatica:**
albumina; colinesterasi; PT
- **Monitoraggio del rischio di sviluppo di epatocarcinoma:**
alfa feto proteina; ecografia epatica
- **Monitoraggio dell'ipertensione portale e prevenzione delle complicanze:**
EGDS; ecografia addome completo

STRUMENTI DIAGNOSTICI (I)

- **Gli esami di laboratorio di routine possono essere totalmente normali**
- **Alternativamente, può esservi incremento degli indici di citolisi (transaminasi), di colestasi (bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT), e dei livelli di gammaglobuline, anemia, piastrinopenia, ecc.**
- **Il dosaggio dei marcatori sierologici e dei virus epatitici, degli autoanticorpi, delle immunoglobuline, può aiutare a precisare l'eziologia della cirrosi**

DIAGNOSIS

- The gold standard for diagnosis of cirrhosis is a *liver biopsy*, through a percutaneous, trans-jugular, laparoscopic, or fine-needle approach.
- Histologically cirrhosis can be classified as micronodular, macronodular, or mixed, but this classification has been abandoned since it is non-specific to the aetiology, it may change as the disease progresses, and serological markers are much more specific.
- However, a biopsy is not necessary if the clinical, laboratory, and radiologic data suggests cirrhosis.
- Furthermore, there is a small but significant risk to liver biopsy, and cirrhosis itself predisposes for complications due to liver biopsy.

LABORATORY FINDINGS [1]:

- ***Aminotransferases*** - AST and ALT are moderately elevated, with $AST > ALT$. However, normal aminotransferases do not preclude cirrhosis.
- ***Alkaline phosphatase*** - usually slightly elevated.
- ***GGT*** – correlates with AP levels. Typically much higher in chronic liver disease from alcohol.
- ***Bilirubin*** - may elevate as cirrhosis progresses.
- ***Albumin*** - levels fall as the synthetic function of the liver declines with worsening cirrhosis since albumin is exclusively synthesized in the liver
- ***Prothrombin time*** - increases since the liver synthesizes clotting factors.

LABORATORY FINDINGS [2]:

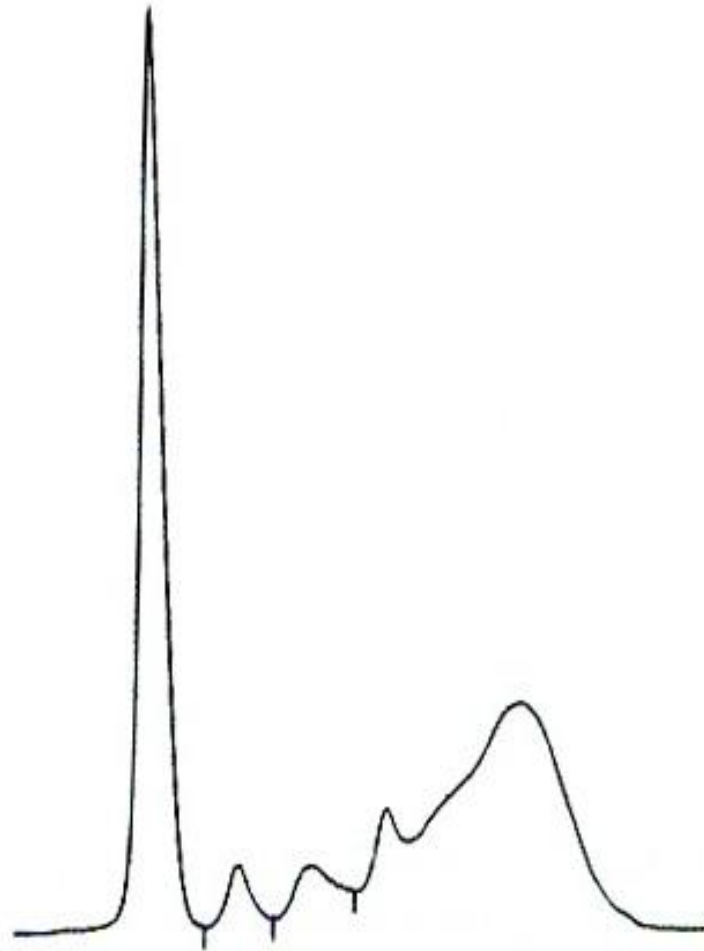
- ***Globulins***- increased due to shunting of bacterial antigens away from the liver to lymphoid tissue.
- ***Serum sodium*** - hyponatraemia due to inability to excrete free water resulting from high levels of ADH and aldosterone.
- ***Thrombocytopenia*** - due to both congestive splenomegaly as well as decreased thrombopoietin from the liver. However, this rarely results in platelet count < 50,000/mL.
- ***Leukopenia and neutropenia*** - due to splenomegaly with splenic margination.
- ***Coagulation defects*** - the liver produces most of the coagulation factors and thus coagulopathy correlates with worsening liver disease.

Other laboratory studies performed in newly diagnosed cirrhosis may include:

- Serology for hepatitis viruses, autoantibodies (ANA, anti-smooth muscle, anti-mitochondria, anti-LKM)
- Ferritin and transferrin saturation (markers of iron overload), copper and ceruloplasmin (markers of copper overload)
- Immunoglobulin levels (IgG, IgM, IgA) - these are non-specific but may assist in distinguishing various causes
- Cholesterol and glucose
- Alpha 1-antitrypsin

Test di funzionalità epatica

1. Indici di citolisi	<ul style="list-style-type: none">- bilirubina coniugata e bilirubinuria- aminotransferasi o transaminasi- glutammico-deidrogenasi ed altri enzimi "di sortita" (isocitrato-deidrogenasi, ornitin carbamil transferasi, lattato-deidrogenasi, aldolasi, sorbitolo-deidrogenasi)- sideremia- colalemia
2. Indici di funzionalità parenchimale	<ul style="list-style-type: none">- albuminemia- attività protrombinica- pseudocolinesterasi (CHE)- colalemia a digiuno e post-prandiale- bilirubinemia mista- colesterolemia
3. Indici di colestasi	<ul style="list-style-type: none">- fosfatasi alcalina- γ-glutamiltanspeptidasi- leucinamnopeptidasi- 5'-nucleotidasi- bilirubinemia diretta e bilirubinuria- colalemia- colesterolemia- trigliceridemia- β-globuline e β-lipoproteine- cupremia
4. Indici di flogosi	<ul style="list-style-type: none">- α_2-globuline- γ-globuline ed immunoglobuline quantitative- autoanticorpi circolanti organo e non organo-specifici (capitoli 4 e 5)



Elettroforesi delle proteine sieriche di un paziente con cirrosi conclamata.

RADIOLOGICAL INVESTIGATION [1]

Ultrasound is routinely used in the evaluation of cirrhosis, where it may show a small and nodular liver in advanced cirrhosis along with increased echogenicity with irregular appearing areas.

Ultrasound may also screen for hepatocellular carcinoma, portal hypertension and Budd-Chiari syndrome (by assessing flow in the hepatic vein).

RADIOLOGICAL INVESTIGATION [2]

A new type of device, the **FibroScan (transient elastography)**, uses elastic waves to determine liver stiffness which theoretically can be converted into a liver score based on the METAVIR scale.

The FibroScan produces an ultrasound image of the liver (from 20-80mm) along with a pressure reading (in kPa.)

The test is much faster than a biopsy (usually last 2.5-5 minutes) and is completely painless. It shows reasonable correlation with the severity of cirrhosis

STRUMENTI DIAGNOSTICI

Ecotomografia, TAC, RMN permettono di:

- **Porre il sospetto di cirrosi se evidenziano epatomegalia, splenomegalia, nodularità, irregolarità dei margini epatici**
- **Evidenziare la presenza di complicanze (ascite, circoli venosi collaterali, trombosi portale, lesioni focali)**

Endoscopy

(**endoscopic examination** of the esophagus, stomach and duodenum) is performed in patients with established cirrhosis to exclude the possibility of esophageal varices. If these are found, prophylactic local therapy may be applied (sclerotherapy or banding) and beta blocker treatment may be commenced.

Rarely diseases of the bile ducts, such as primary sclerosing cholangitis, can be causes of cirrhosis. Imaging of the bile ducts, such as **ERCP** or **MRCP** (MRI of biliary tract and pancreas) can show abnormalities in these patients, and may aid in the diagnosis.

CLINICAL ASSESSMENT OF SEVERITY

The severity of cirrhosis is commonly classified with the **Child-Pugh score**.

This score uses bilirubin, albumin, INR, presence and severity of ascites and encephalopathy to classify patients in class A, B or C:

- class A has a favourable prognosis,
- class C is at high risk of death.

It was devised in 1964 by Child and Turcotte and modified in 1973 by Pugh *et al.*

More modern scores, used in the allocation of liver transplants but also in other contexts, are:

- the **Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score** and its pediatric counterpart,
- the **Paediatric End-Stage Liver Disease (PELD) score**.

The hepatic venous pressure gradient, i.e. the difference in venous pressure between afferent and efferent blood to the liver, also determines severity of cirrhosis, although hard to measure.

A value of 16 mm or more means a greatly increased risk of dying.

STRUMENTI DIAGNOSTICI (III)

- **La biopsia epatica è l'esame più importante per una diagnosi certa di cirrosi**
- **Essa però non sempre è praticabile (specie se il paziente ha alterazioni coagulatorie), e non ha una sensibilità del 100% (si possono avere falsi negativi dovuti ad errori di campionamento)**
- **L'esofagogastroduodenoscopia permette di osservare la presenza di varici esofagee o gastriche, segno certo di ipertensione portale**

PRINCIPALI INDICAZIONI ALLA BIOPSIA EPATICA

- ✓ Epatopatie croniche
- ✓ Sospetto di cirrosi
- ✓ Alcolismo cronico
- ✓ Malattie epatiche tesaurismotiche
- ✓ Lesioni occupanti spazio
- ✓ Linfomi
- ✓ Sospetto di malattie sistemiche con impegno epatico (sarcoidosi, amiloidosi, ecc)
- ✓ Sindrome colestatiche
- ✓ Epatomegalia
- ✓ Epatite acuta ad eziologia sconosciuta
- ✓ Febbre di origine sconosciuta
- ✓ Necessità di valutare la risposta alla terapia
- ✓ Controllo di disfunzioni a carico del fegato trapiantato

CONTROINDICAZIONI ALLA BIOPSIA EPATICA

- ✓ Alterazioni dell'emostasi (APTT < 70%, piastrine < $70 \times 10^3/\text{ul}$)
- ✓ Trattamento con anticoagulanti
- ✓ Possibile angioma epatico
- ✓ Possibile cisti da echinococco
- ✓ Ostruzione delle vie biliari principali extraepatiche
- ✓ Colangite infettiva
- ✓ Ascite tesa
- ✓ Grave anemia (Hb < 9,5 gr/dl)
- ✓ Paziente non collaborante

PRINCIPALI COMPLICANZE DELLA BIOPSIA EPATICA

- ✓ Pneumotorace destro
- ✓ Crisi vagale
- ✓ Fistola artero-venosa
- ✓ Emorragia
- ✓ Coleperitoneo
- ✓ Perforazione di organo cavo
- ✓ Lacerazione di un organo solido (rene destro, pancreas)

CIRROSI EPATICA

Alterazioni ormonali e metaboliche

- **La prevalenza del diabete nella cirrosi epatica è molto più elevata che nella popolazione generale.**
- **I motivi di questa aumentata prevalenza non sono affatto chiari. Si tratta in genere di un diabete tipo 2 dovuto a una resistenza all'insulina nei tessuti periferici**

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH):

- In NASH, fat builds up in the liver and eventually causes scar tissue.
- This type of hepatitis appears to be associated with diabetes, protein malnutrition, obesity, coronary artery disease, and treatment with corticosteroid medications.
- This disorder is similar to that of alcoholic liver disease but patient does not have an alcohol history.
- Biopsy is needed for diagnosis.

• ***Primary biliary cirrhosis:***

- May be asymptomatic or complain of fatigue, pruritus, and non-jaundice skin hyperpigmentation with hepatomegaly.
- Prominent alkaline phosphatase elevation as well as elevations in cholesterol and bilirubin.
- Gold standard diagnosis is antimitochondrial antibodies with liver biopsy as confirmation if showing florid bile duct lesions. It is more common in women.

• ***Primary sclerosing cholangitis:***

- PSC is a progressive cholestatic disorder presenting with pruritus, steatorrhea, fat soluble vitamin deficiencies, and metabolic bone disease.
- There is a strong association with inflammatory bowel disease (IBD), especially ulcerative colitis.
- Diagnosis is best with contrast cholangiography showing diffuse, multifocal strictures and focal dilation of bile ducts, leading to a beaded appearance.
- Non-specific serum immunoglobulins may also be elevated.

Autoimmune hepatitis:

- This disease is caused by the immunologic damage to the liver causing inflammation and eventually scarring and cirrhosis.
- Findings include elevations in serum globulins, especially gamma globulins.
- Therapy with prednisone +/- azathioprine is beneficial.
- Cirrhosis due to autoimmune hepatitis still has 10-year survival of 90%+.
- There is no specific tool to diagnose autoimmune but it can be beneficial to initiate a trial of corticosteroids.

Hereditary haemochromatosis:

- Usually presents with family history of cirrhosis, skin hyperpigmentation, diabetes mellitus, pseudogout, and/or cardiomyopathy, all due to signs of iron overload.
- Laboratory investigation will show fasting transferrin saturation of $> 60\%$ and ferritin > 300 ng/mL.
- Genetic testing may be used to identify *HFE* mutations. If these are present, biopsy may not need to be performed.
- Treatment is with phlebotomy to lower total body iron levels.

SINDROMI DA SOVRACCARICO MARZIALE

Emocromatosi genetica

- a) stadio precirrotico
- b) stadio cirrotico

Sovraccarico marziale secondario

Da eccessivo assorbimento intestinale del ferro

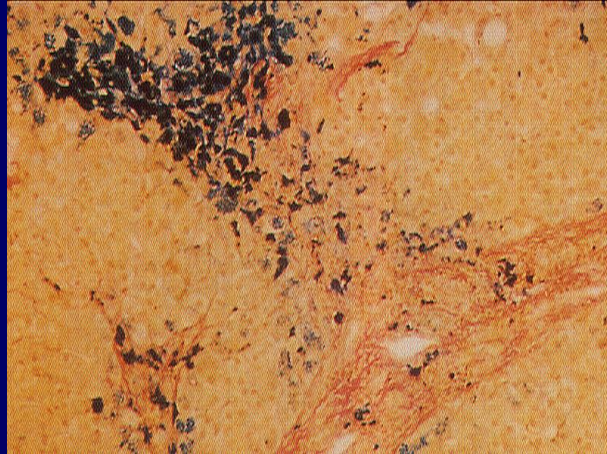
- emocromatosi dei Bantù
- eritropoiesi inefficace
 - talassemia major
 - anemie sideroblastiche o sideroacrestiche
 - anemie da carenza di folati e/o vitamina B12
- anemie emolitiche croniche
- epatopatie croniche
 - cirrosi etilica (vedi capitolo 2)
 - porfiria cutanea tarda
 - shunt porta-cava
- eccessiva assunzione di ferro

Da eccessiva somministrazione di ferro per via parenterale

- trasfusioni ripetute
- insufficienza renale cronica terminale in terapia dialitica

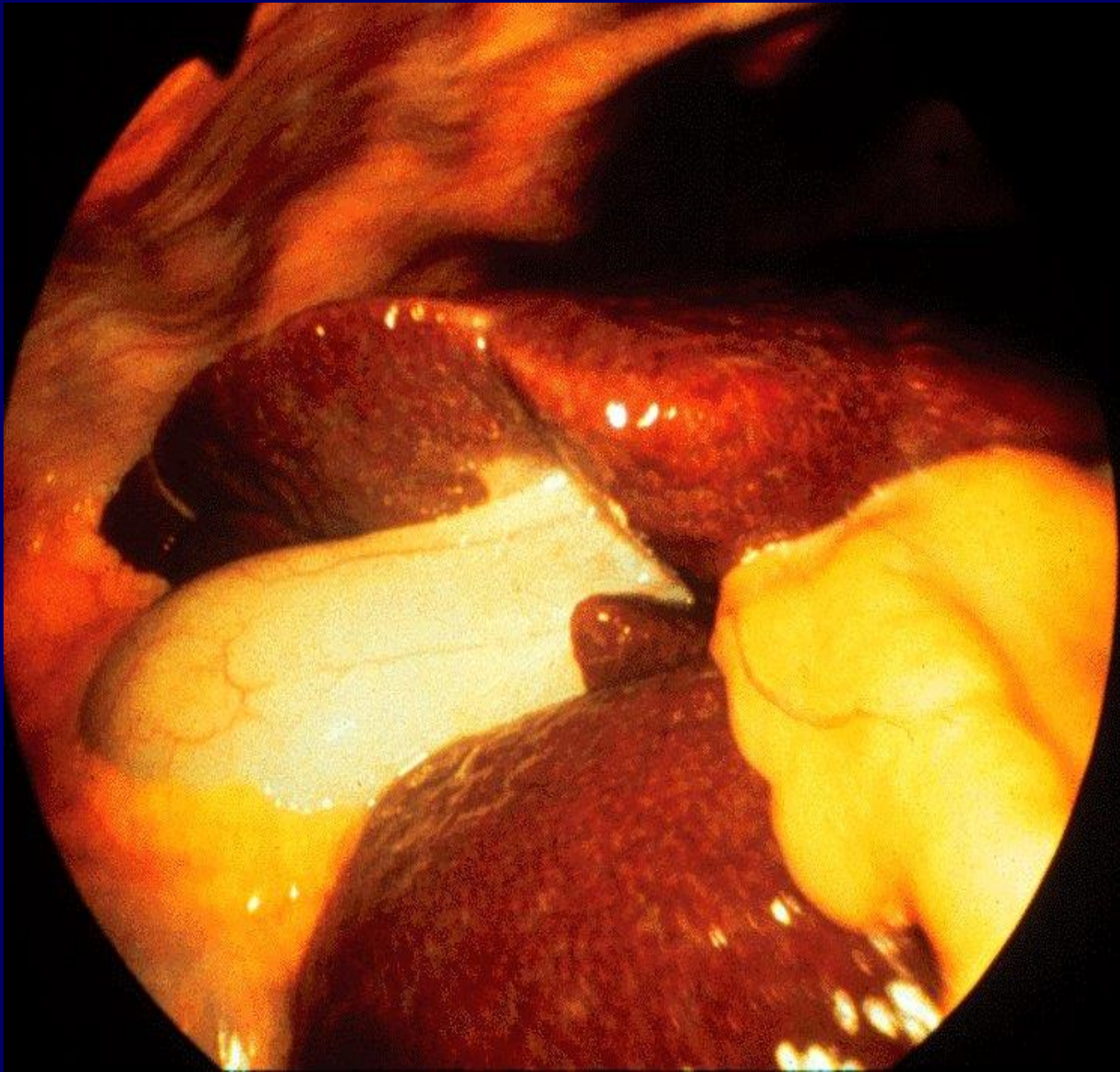
DIAGNOSI DELL'EMOCROMATOSI GENETICA

	Valori Normali	Emocromatosi
Sideremia ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	50 - 150	> 200
Indice di saturazione della transferrina (%)	22 - 46	> 55
Ferritina (ng/ml)		> 900
Uomo	15 - 400	
Donna	10 - 200	
HIC (Hepatic Iron Content)		
mg/g peso secco	300 - 1400	> 6.000
$\mu\text{mol}/\text{g}$ peso secco	≤ 30	> 180
HII (Hepatic Iron Index)	≤ 1	$\geq 1,9$

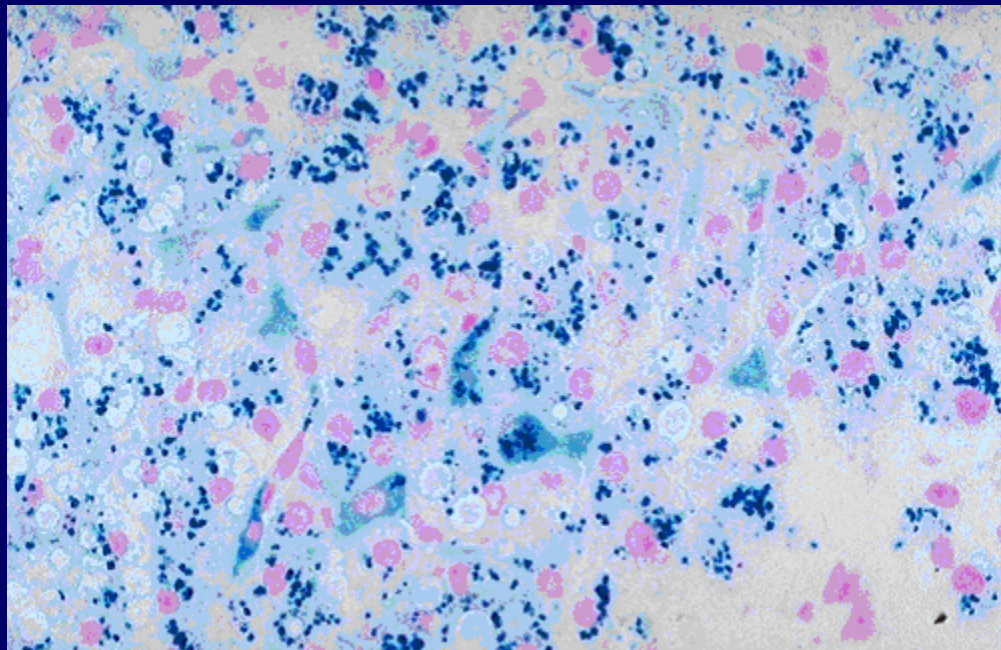
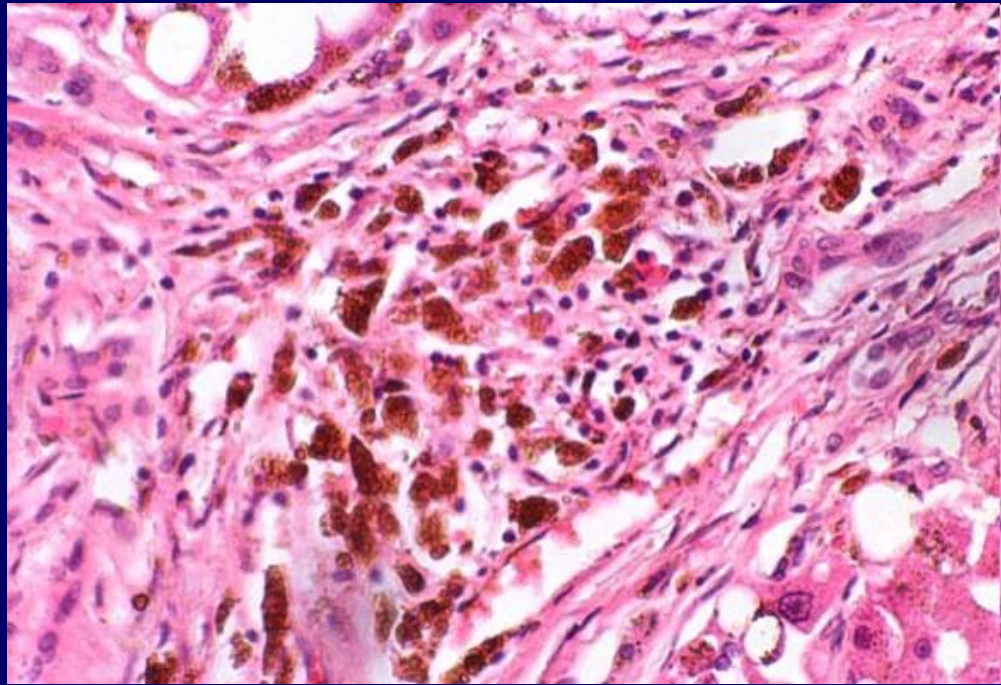


EMOCROMATOSI: Tipico color grigio-ardesio, causato da deposito di melanina e ferro, più evidente alle mani.

La biopsia epatica evidenzia la presenza di ferro nelle cellule reticoloendoteliali di Kupffer adiacenti ai sinusoidi, ed in parte nel parenchima epatico.



Emocromatosi
quadro
laparoscopico



- ***Wilson's disease:***

- Autosomal recessive disorder characterized by low serum ceruloplasmin and increased hepatic copper content on liver biopsy. May also have Kayser-Fleischer rings in the cornea and altered mental status.

- ***Alpha 1-antitrypsin deficiency (AAT):***

- Autosomal recessive disorder. Patients may also have COPD, especially if they have a history of tobacco smoking. Serum AAT levels are low. Recombinant AAT is used to prevent lung disease due to AAT deficiency.

- ***Cardiac cirrhosis:***

- Due to chronic right sided heart failure which leads to liver congestion.

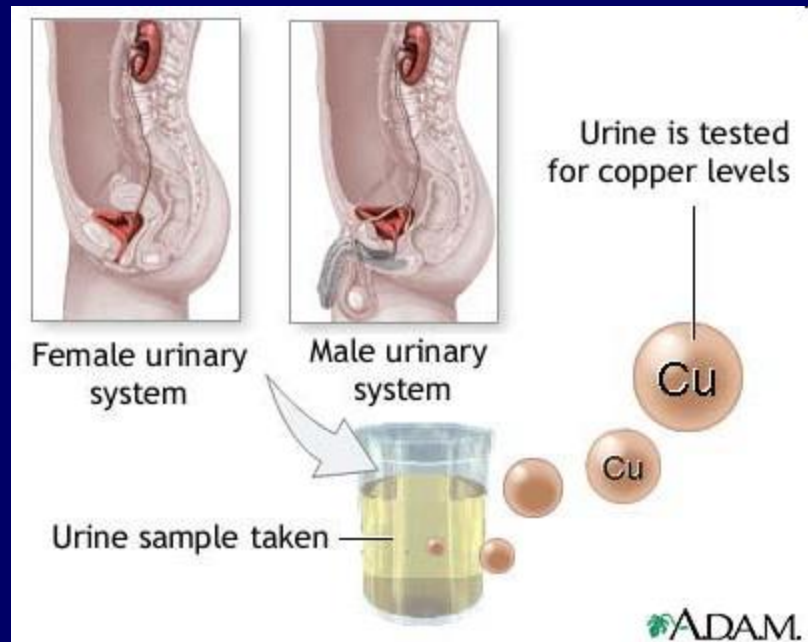
- **Galactosemia**

- **Glycogen storage disease type IV**

- **Cystic fibrosis**

- **Drugs or toxins**

- **Certain parasitic infections (such as schistosomiasis)**



Female urinary system

Male urinary system

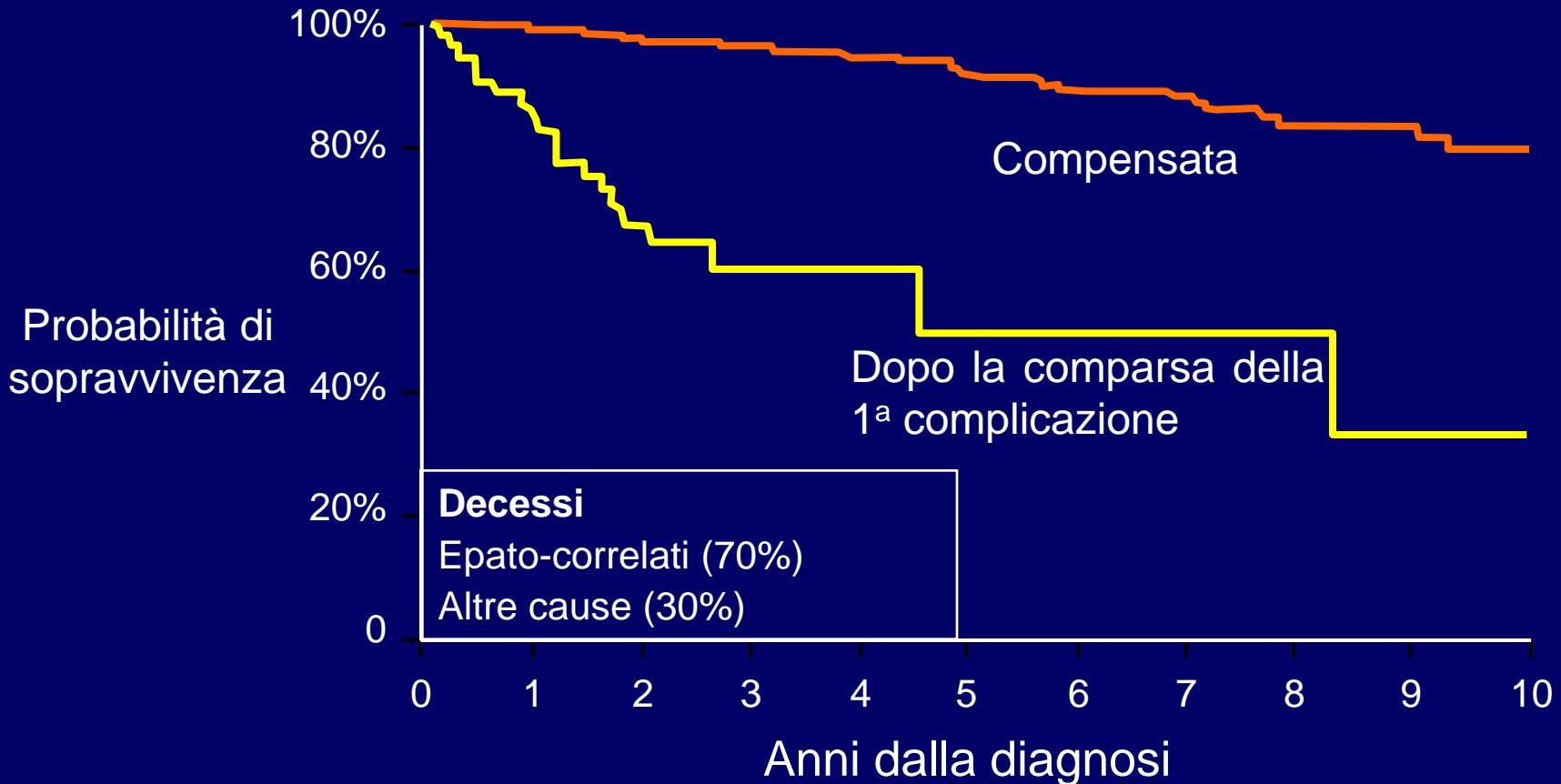
Urine is tested for copper levels

Urine sample taken

Cu

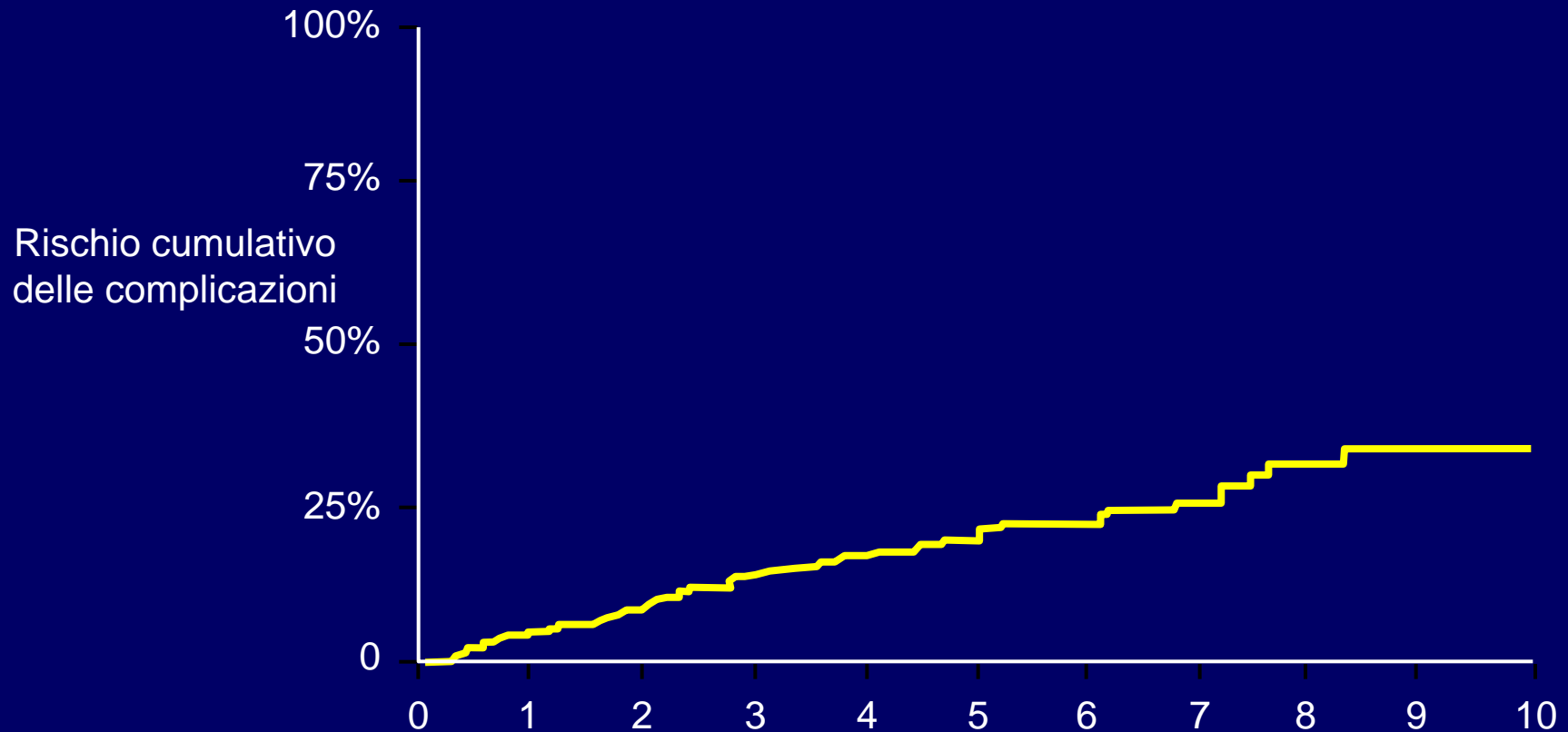
Cu

Storia Naturale della Cirrosi



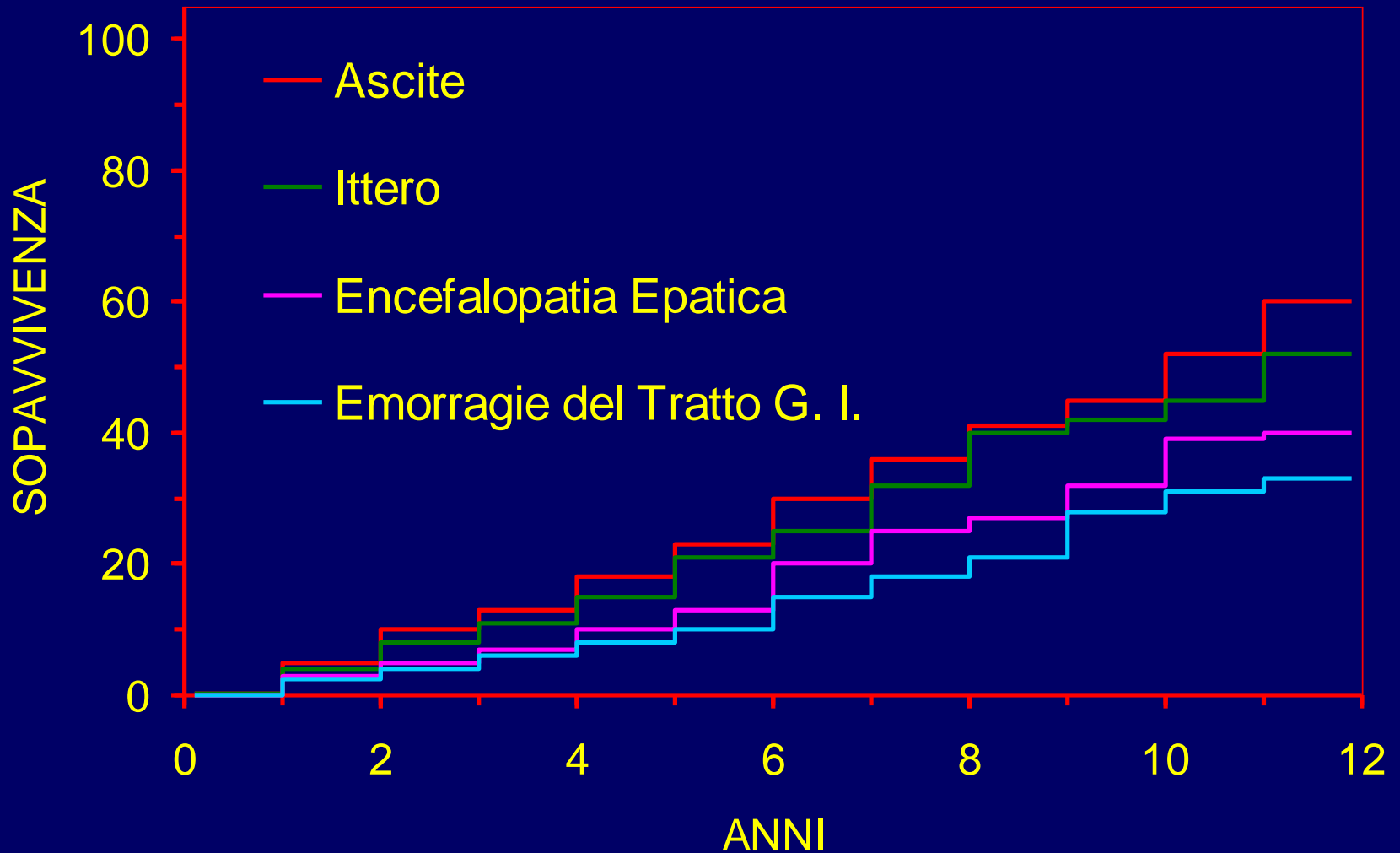
Fattovich G, et al, *Gastroenterology*.
1997;112:466.

Storia Naturale della Cirrosi



Anni dalla diagnosi
Fattovich G, et al, *Gastroenterology*.
1997;112:466.

INCIDENZA DELLE COMPLICAZIONI NELLA CIRROSI



Ginés et al, 1987

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

Complessa sindrome morbosa in cui un paziente nell'arco di qualche ora o giorno diventa progressivamente confuso

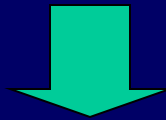
- Modificazione del ritmo sonno-veglia**
- Disturbi della personalità con cambi d'umore e perdita di inibizioni**
- Difficoltà nella scrittura e nella riproduzione di disegni anche semplici**
- Allungamento dei tempi per portare a termine tests psicometrici (Number Connection test)**

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

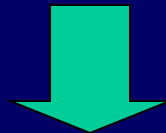
- Dopo i primi sintomi clinici, possono comparire manifestazioni neurologiche come iperreflessia, disturbi della vista, e in particolare il sintomo dell'asterissi o "*flapping tremor*" (tremore a battito d'ali della mano posta in dorso flessione con l'avambraccio fermo)

ENCEFALOPATIA PORTOSISTEMICA (EPS)

Ipereccitabilità che talvolta induce alla somministrazione inopportuna di farmaci sedativi



Perdita della coscienza e coma da cui il paziente può essere risvegliato con stimoli acustici o dolorosi



Coma profondo e irreversibile

Durante il decorso dell'encefalopatia porto-sistemica il paziente può manifestare alito maleodorante (ammoniacale) detto *foetor hepaticus*

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

L'encefalopatia porto-sistemica è dovuta a un'alterazione della neurotrasmissione a livello della corteccia cerebrale, il cui meccanismo non è stato ancora definitivamente chiarito

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

Eziopatogenesi

Effetto di NH_3 a livello del SNC

- neurotossicità diretta
- alterazione della neurotrasmissione

Generazione di falsi neurotrasmettitori

- penetrazione di a.a.aromatici nel SNC
- produzione di octopamina
- alterazione della neurotrasmissione dopaminergica

Neurotossine con effetto sinergico con NH_3

- mercaptani, fenoli, acidi grassi a catena corta

Alterazione della trasmissione GABA-mediata

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

Ammoniaca

- **Prima sostanza indicata come responsabile dell'encefalopatia. A livello cerebrale agisce in vari e complessi modi:**
 - **determinando una riduzione di acido chetoglutarico e di ATP disponibili per il ciclo di Krebs**
 - **impedendo la fuoriuscita del Cl^- e mantenendo così la fibra neuronale iperpolarizzata**
 - **interferendo con il passaggio degli aminoacidi a livello della barriera emato-encefalica**

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE CONDUCONO ALL'EPS

Ammoniaca

- L'ammoniaca viene prodotta soprattutto nell'intestino, da parte di deaminasi batteriche e mucosali, e nel rene, da parte della glutaminasi
- Il fegato mantiene bassi livelli ematici di ammoniaca effettuando la sintesi dell'urea
- I livelli ematici di ammoniaca si correlano con il grado di encefalopatia pur non essendo infrequenti casi di soggetti con encefalopatia e ammoniemia normale e soprattutto soggetti con iperammoniemia senza encefalopatia

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI

Ammoniaca

- L'alcalosi determina un aumento della quota ematica di ammoniaca non dissociata (NH_3), diffusibile attraverso la barriera emato-encefalica, a spese della quota dissociata (NH_4) non diffusibile e quindi non "tossica"

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE CONDUCONO ALL'EPS

Falsi neurotrasmettitori

- **In corso di cirrosi epatica si determinano:**
 - **un aumento degli aminoacidi aromatici (il fegato non è in grado di metabolizzarli)**
 - **una diminuzione degli aminoacidi a catena ramificata, perché utilizzati a scopo energetico**
- **Sia gli aminoacidi aromatici sia quelli a catena ramificata utilizzano, competendo tra di loro, il sistema "L" che deve trasportarli al di là della barriera ematoencefalica**

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE CONDUCONO ALL'EPS

Falsi neurotrasmettitori

Il risultato è che nel sistema nervoso centrale si accumulano aminoacidi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano):

- formazione di serotonina dal triptofano (neurotrasmettitore inibitorio)**
- impedimento alla formazione di catecolamine a vantaggio di altre amine meno efficaci, i cosiddetti falsi-neurotrasmettitori (octopamina, fenil-etilamina ecc.).**

Si avrebbe pertanto una prevalenza di neurotrasmettitori inibitori e diminuzione di quelli eccitatori

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE CONDUCONO ALL'EPS

Attivazione del sistema GABAergico

- **Secondo questa ipotesi le alterazioni neurologiche proprie dell'EPS sarebbero dovute a un'alterazione della trasmissione mediata dal GABA, il principale trasmettitore inibitorio del sistema nervoso centrale dei mammiferi**
- **Questa attivazione non sarebbe però dovuta a un eccesso di GABA cerebrale, ma ad alcune sostanze in grado di modulare la trasmissione gabaergica a livello recettoriale**

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE CONDUCONO ALL'EPS

Mercaptani

- **Si tratta di composti volatili solforati che derivano dalla metabolizzazione della metionina**
- **Il loro ruolo nella patogenesi dell'encefalopatia è molto discutibile**

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

Acuta

- Indotta da fattori precipitanti
- Ad insorgenza spontanea

Cronica

- Acuta ricorrente
- Persistente
- Subclinica

ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA ACUTA

Fattori precipitanti

Emorragia digestiva

Uremia

Sedativi (benzodiazepine)

Infezioni

Peritonite batterica spontanea

Ipokaliemia (alcalosi)

Stipsi

Dieta iperproteica

CAUSE PRECIPITANTI L'ENCEFALOPATIA PORTO-SISTEMICA

- **Febbre, stipsi, eccessivo apporto alimentare di proteine (in particolare carne), emorragie gastrointestinali.** Queste ultime, oltre all'eccessivo carico proteico intestinale, determinano un'anemizzazione che compromette ulteriormente la funzione epatocitaria (ischemia cellulare). La stipsi favorisce il riassorbimento intestinale di azoto ammoniacale a livello del colon
- **Squilibri idro-elettrolitici** quali l'alcalosi metabolica, conseguente ad eccessivo uso di diuretici o diarrea profusa o vomito
- L'encefalopatia porto-sistemica può essere innescata dalla **somministrazione di farmaci sedativi.** Particolare attenzione deve essere prestata alla somministrazione di Benzodiazepine

DIAGNOSI DI EE (1)

“La EE appartiene alla categoria sindromica dei disturbi dello stato di coscienza, in particolare di tipo metabolico”:

QUADRO NEUROPSICHICO COMPATIBILE

- a. alterazione del ritmo sonno-veglia (invertito)
- b. rallentamento psico-motorio, ridotta accuratezza
- c. rallentamento dell'eloquio, acalculia, (*disegni, firma*)
- d. confusione, disorientamento t→s
- e. sopore → coma

DIAGNOSI DI EE (2)

Anamnesi:

→ dal paziente e/o dai familiari

- Modalità di esordio (improvviso o graduale)
- Sintomi di accompagnamento
- Possibili fattori scatenanti
- Patologie preesistenti
(**epatopatia nota**, pregressi episodi di EE)
- Assunzione di farmaci e tossici

DIAGNOSI DI EE (3)

Esame obiettivo:

- Reattività pupillare conservata
- Non deficit motori di lato agli arti e ai NC
- Foetor hepaticus
- Segni di epatopatia (ittero, spider noevi, epatomegalia, ascite, ecc.)
- Esclusione di altri segni (loro assenza):
rigidità nucale, vomito a getto, edema papillare
- Flapping

DIAGNOSI DI EE: FLAPPING (ASTERIXIS)



*Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)*

DIAGNOSI DI EE (4)

Riassumendo, tre criteri di diagnosi:

- 1. QUADRO NEUROPSICHICO
COMPATIBILE**
- 2. DATI ANAMNESTICI E/O OBIETTIVI DI
CIRROSI**
- 3. ESCLUSIONE DI ALTRE CAUSE**

GRADUAZIONE DELL'EE

RAPPORTO DELLA COMMISSIONE SCIENTIFICA A.I.S.F. "ENCEFALOPATIA EPATICA"



Dr. A. Frosi, Epatologia-Gastroenterologia
Ospedale di Sesto S. Giovanni (MI)

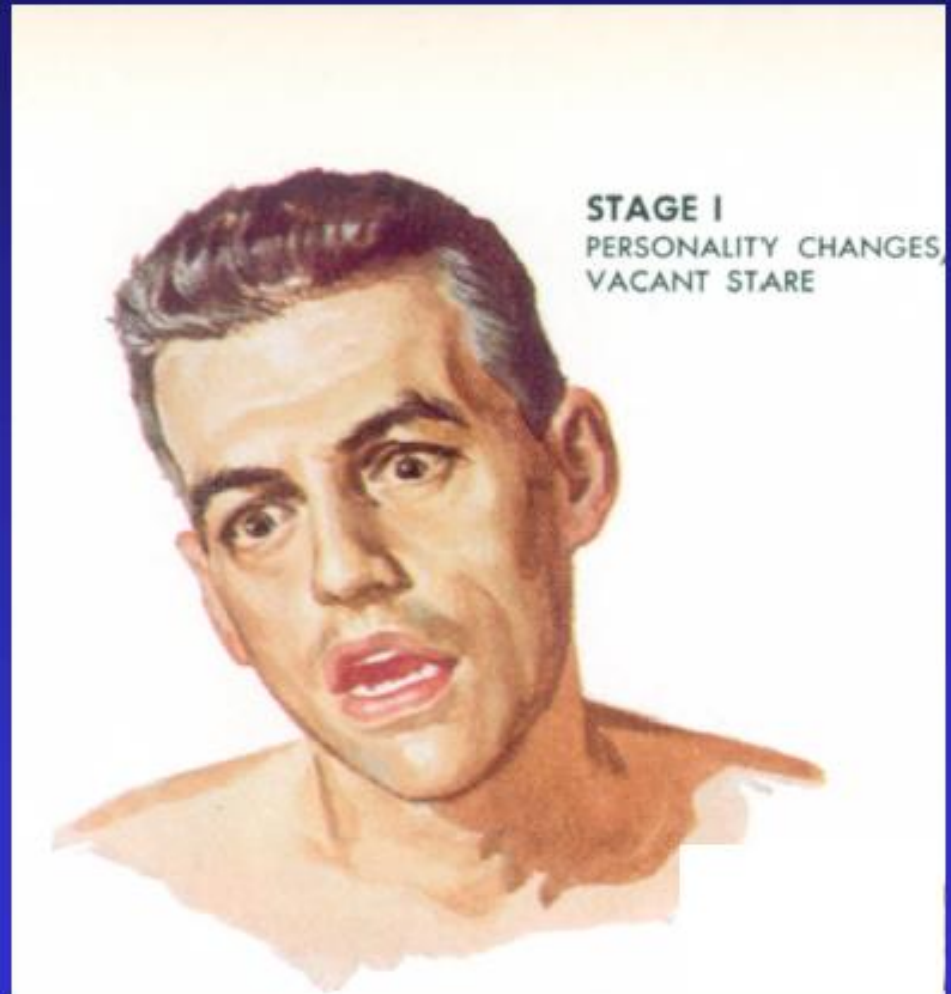
CLASSIFICAZIONE DI WEST HAVEN PER LA STADIAZIONE DELL'ENCEFALOPATIA EPATICA (Conn *et al.*, 1977)

Grado	Descrizione	Definizioni operative proposte
0	Nessuna anomalia	Alterazioni assenti, od opinabili, che non raggiungono i criteri per il grado 1
1	<ul style="list-style-type: none"> Lieve riduzione di consapevolezza Euforia o ansia Riduzione della capacità attentiva Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni 	<ul style="list-style-type: none"> Orientato nel tempo e nello spazio ma: → Incapace di completare il TMT-A in 2 min (per soggetti aventi almeno la licenza elementare) o → Incapace di elencare 7 animali in 2 min
2	<ul style="list-style-type: none"> Letargia o apatia Disorientamento temporale Palese cambiamento di personalità Comportamento inappropriato 	<ul style="list-style-type: none"> Orientato nello spazio ma Disorientato nel tempo (sbaglia almeno 3 delle seguenti domande: numero del giorno, nome del giorno, nome del mese, anno)
3	<ul style="list-style-type: none"> Dalla sonnolenza al semistupor Responsivo agli stimoli Confuso Grossolanamente disorientato Comportamento bizzarro 	<ul style="list-style-type: none"> Disorientato nello spazio (sbaglia almeno tre delle seguenti domande: stato, regione, città, luogo, piano dello stabile) e Disorientato nel tempo (come sopra). Lieve riduzione del punteggio di Glasgow (8-14).
4	<ul style="list-style-type: none"> Coma 	<ul style="list-style-type: none"> Marcata riduzione del punteggio di Glasgow (<8)

GRADI DELL'EE (1)

GRADO 1

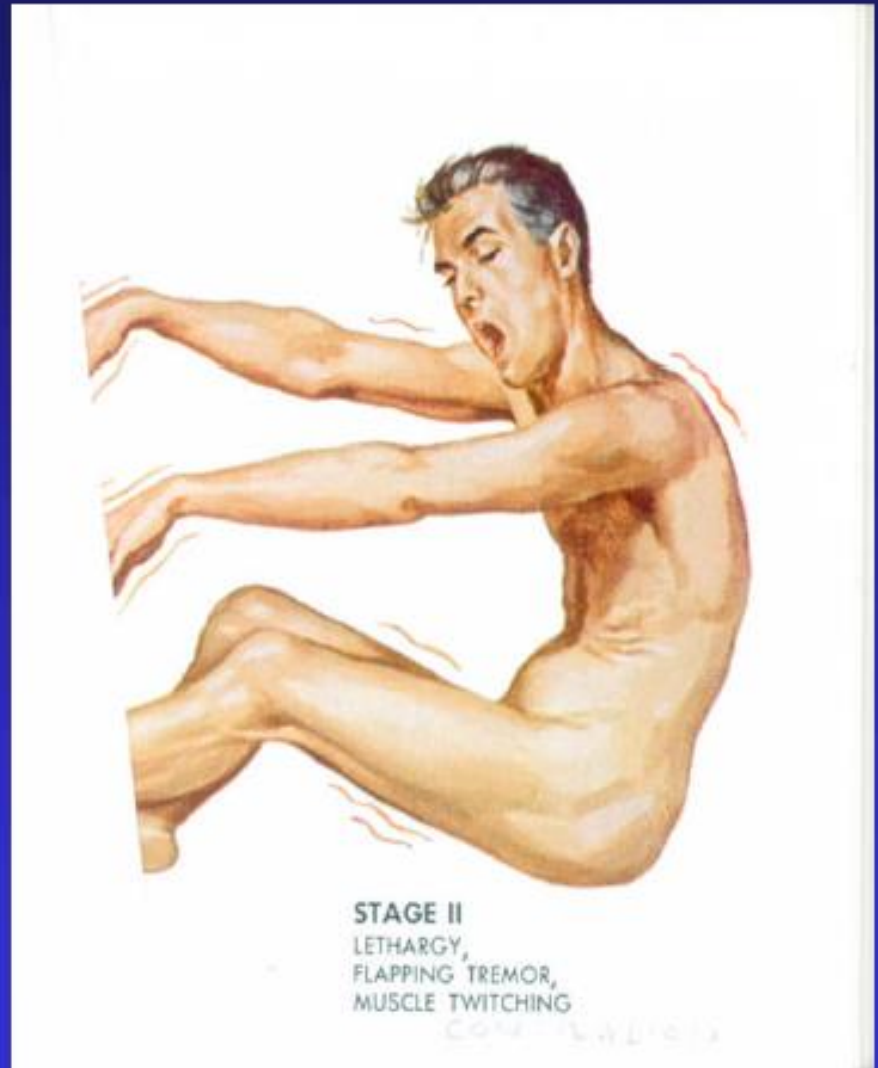
- Lieve riduzione di consapevolezza
- Euforia
- Riduzione dell'attenzione
- Inadeguatezza nell'esecuzione di addizioni e sottrazioni



GRADI DELL'EE (2)

GRADO 2

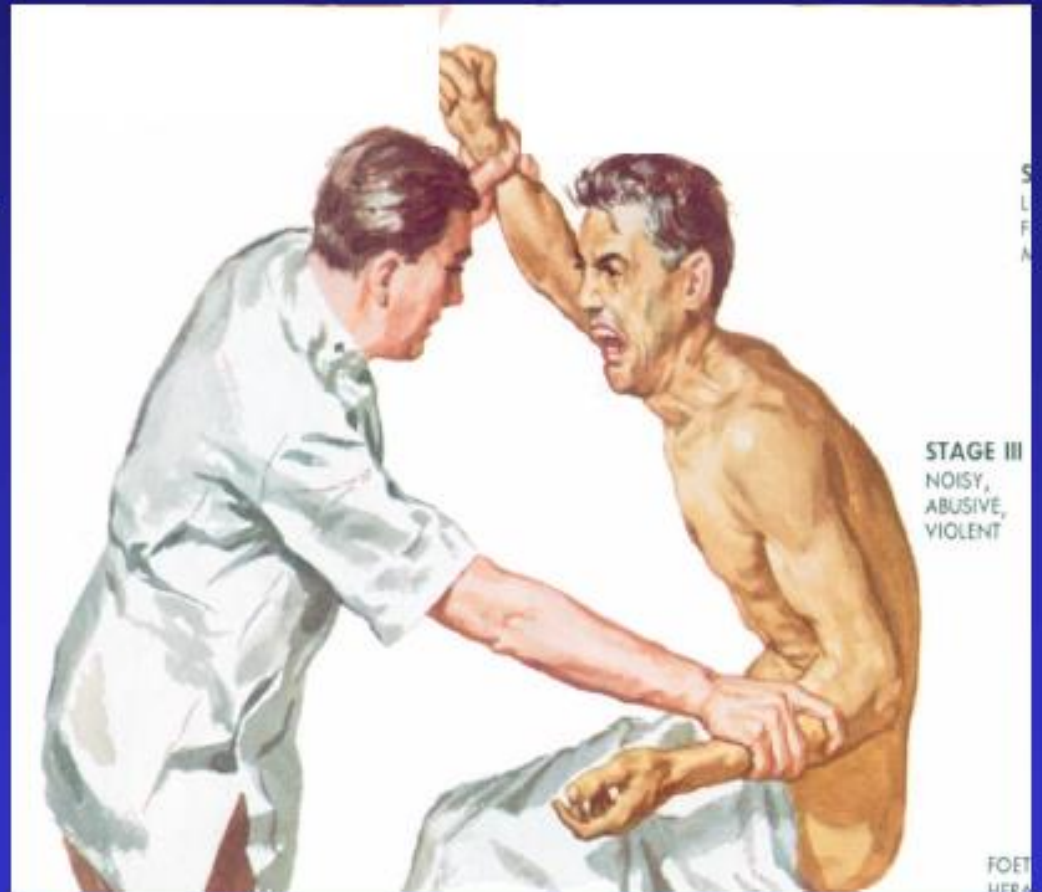
- Letargia o apatia
- Disorientamento temporale
- Cambiamento di personalità
- Comportamento inappropriato



GRADI DELL' EE (3)

GRADO 3

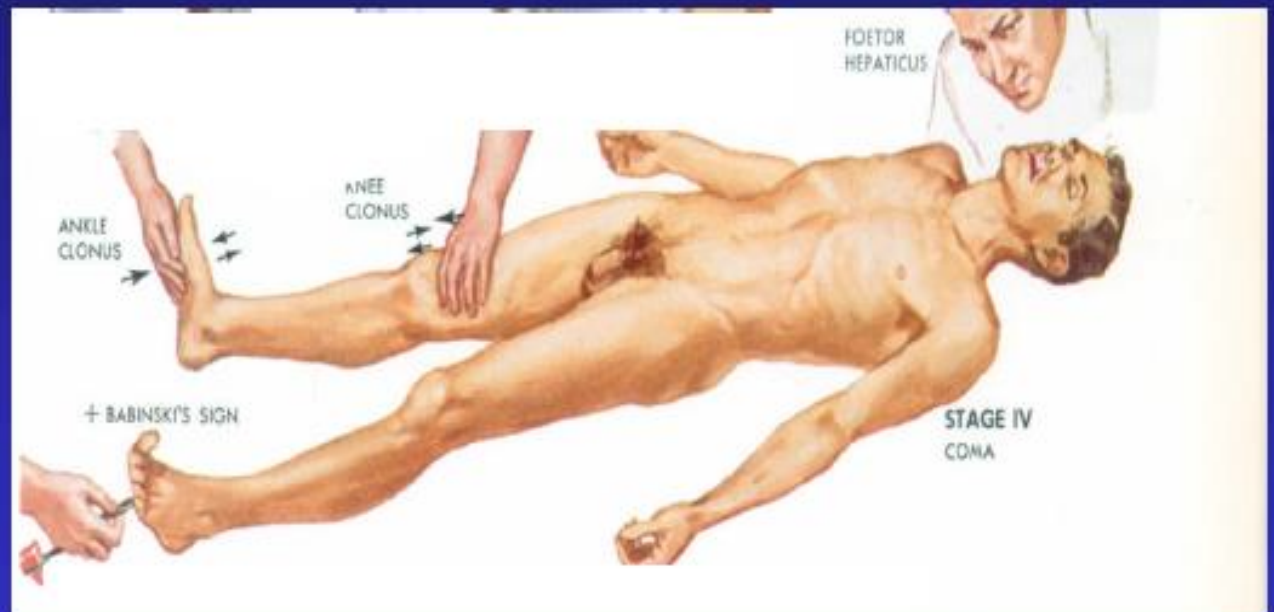
- Sonnolenza → stupor
- Responsivo a stimoli
- Confuso
- Disorientato + + +
- Bizzarro



GRADI DELL' EE (4)

GRADO 4

- coma



DIAGNOSI DI EE (5)

ESAMI

Ematochimici:

- Emocromo, azotemia, glicemia, Na, K, Ca, EGA, AP, es urine, **ammoniemia** (non è né sensibile nelle fasi iniziali, né specifica, né correlata alla gravità dell'EE)

QUANDO C'E' STUPOR O COMA, UN'AMMONIEMIA NORMALE RENDE MOLTO DUBBIA LA DIAGNOSI DI EE

- **Esami tossico-farmacologici**
- **Esame del liquido ascitico**
- **(rachicentesi): casi particolari**

DIAGNOSI DI EE (6)

ESAMI

Strumentali:

- **TAC** cerebrale: da considerare solo in alcuni casi. DD con emorragia cerebrale o altre patologie focali, altre cause di deterioramento cognitivo.
- **EEG**: utile come indicatore sensibile nelle fasi precoci (EE minima), per DD in alcuni casi (es. episodi comiziali non convulsivi, encefalite, ecc.) e per seguirne l'evoluzione

EE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE 1

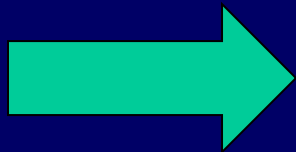
- **Effetti iatrogeni da farmaci**
(benzodiazepine e tutti gli psicofarmaci in generale, barbiturici, oppioidi, anticolinergici, chinolonici)
- **Tossici industriali (solventi, collanti, benzina)**
- **Intossicazioni voluttuarie (alcol, oppioidi, cannabinoidi, ecc)**
- **Intossicazione da CO**
- **Trauma cranico**
- **Lesioni focali intracerebrali (stroke isch/emorr, NPL, ematomi, ascesso)**
- **DISIONIE (ipoNa, iperCa, equilibrio AB)**
- **Ipossia, ipossia-ipercapnia**
- **Uremia**

EE: DIAGNOSI DIFFERENZIALE 2

- Comi diabetici ed ipoglicemia
- Ipotiroidismo, Addison, altri disordini endocrini
- Infezioni (polmoniti, IVU, PBS, sepsi, meningiti, encefaliti)
- Epilessia non convulsiva
- Stati confusionali in demenza
- Encefalopatia carenziale (tiamina, cianocobalamina, niacina)
- Stati astinenziali (benzodiazepine, alcol, barbiturici)

PERITONITE BATTERICA SPONTANEA

Infezione del liquido ascitico precedentemente sterile senza un'apparente fonte intra-addominale d'infezione



Pressochè esclusiva
dei pazienti cirrotici

PERITONITE BATTERICA SPONTANEA (PBS)

- Infezione del liquido ascitico non provocata da un focus infettivo primitivo
- Sostenuta quasi sempre da un solo germe (E. Coli $\leq 40\%$, Pneumococco $\leq 20\%$, Stafilococchi $\leq 20\%$)
- Associata a leucocitosi nel liquido ascitico (PMN $> 250/\text{mm}^3$)
- Sintomatologia variabile: dall'assenza di sintomi ad un quadro conclamato con dolore e febbre

INFEZIONI DEL LIQUIDO ASCITICO

CLASSIFICAZIONE



INFEZIONE SPONTANEA

- **PERITONITE BATTERICA SPONTANEA** (neutrofilia, coltura positiva)
- **Neutrascite** (neutrofilia, coltura negativa)
- **Batteriascite monomicrobica** (pochi neutrofili, coltura positiva)



PERITONITE BATTERICA SECONDARIA



BATTERIASCITE POLIMICROBICA

Fattori di rischio per infezione dell'ascite

- Grave scompenso epatico (Child-Pugh C)-- BIL
- Ridotta concentrazione proteica nell'ascite (<1.0 g/dL)
- Emorragie digestive
- Infezioni delle vie urinarie
- Incremento della flora batterica intestinale
- Pregressi episodi di PBS
- Fattori iatrogeni (p.e. cateteri urinari, vascolari.)

Peritonite Batterica Spontanea

Rischio annuale
di insorgenza di PBS
in pazienti ascitici:

10%

Prevalenza di PBS
nei pazienti ascitici
ospedalizzati:

10-30%

Prevalenza di PBS
nei pazienti ascitici
con emorragia GI :

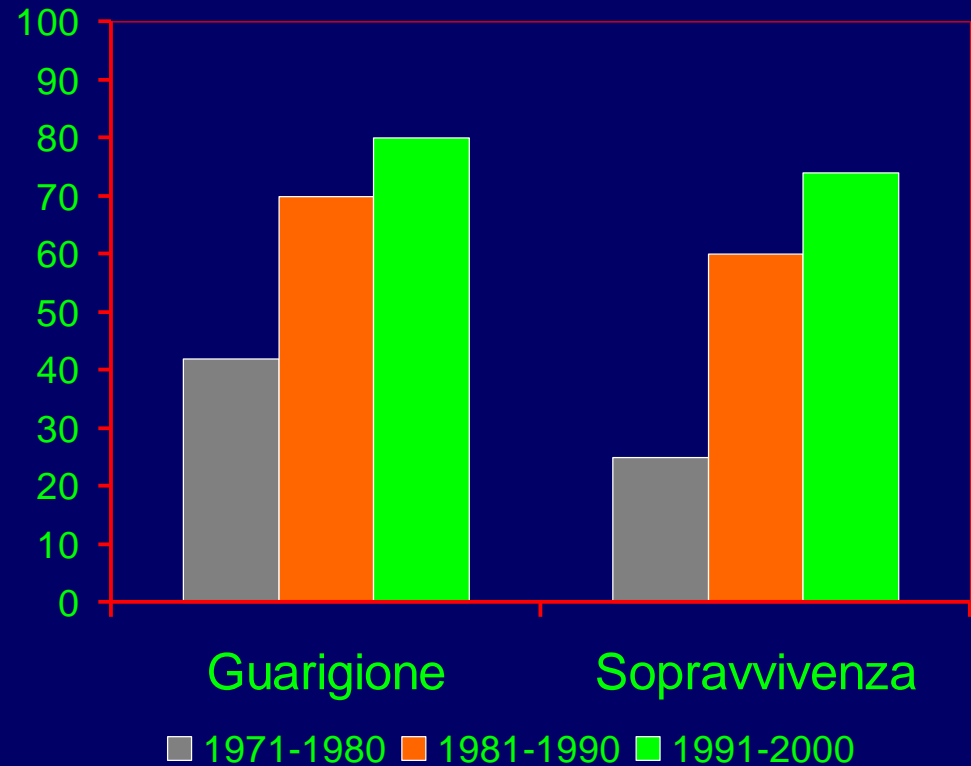
50%

Mortalità
ad un anno
dopo PBS:

33%

Recidiva di PBS
senza profilassi:

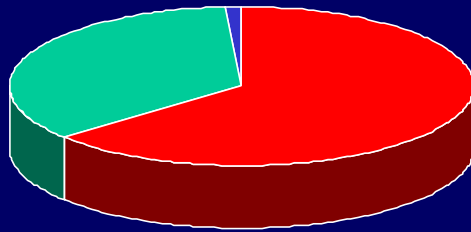
69% a 12m



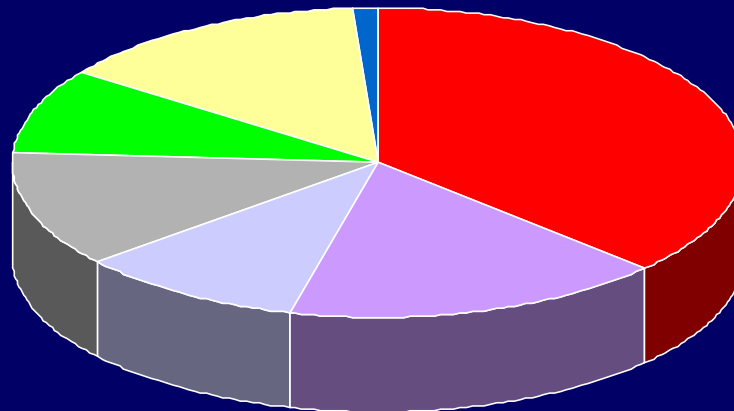
PBS? TRAPIANTO!

FLORA RESPONSABILE DI PBS





- Gram negativi
- Gram positivi
- Anaerobi



- E.Coli
- K.Pneumoniae
- Altri Gram-
- S.Pneumoniae
- Streptococcus spp.
- Altri Gram+
- Anaerobi

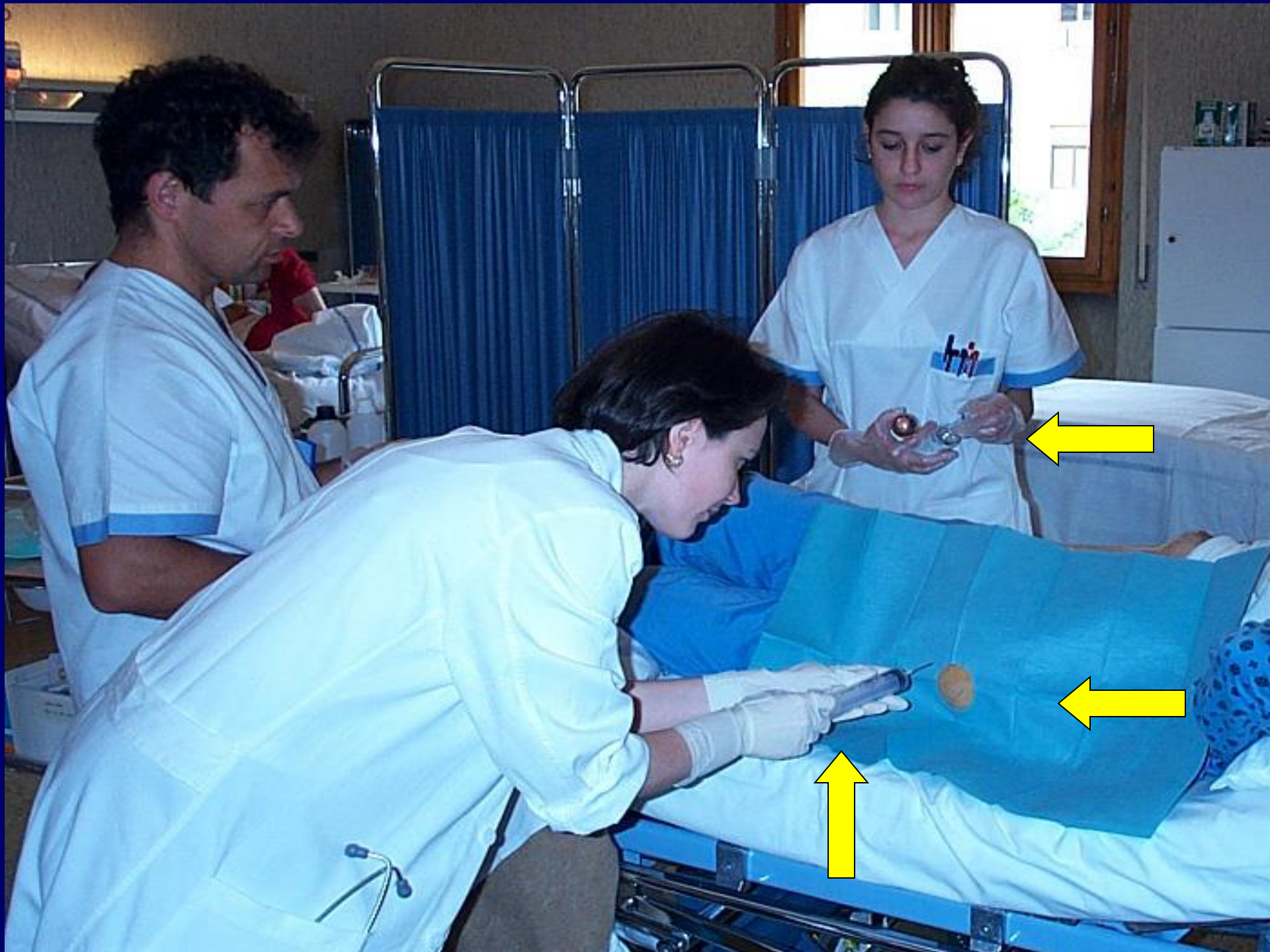


QUANDO EFFETTUARE LA PARACENTESI ?

-  Ascite di nuova insorgenza
-  Ogni volta che un cirrotico si ricovera in Ospedale
-  Dopo emorragia digestiva
-  Quando compaiono segni o sintomi suggestivi d'infezione



IPOPENSIONE
TENSIONE ADDOMINALE
LEUCOCITOSI/FEBBRE
ENCEFALOPATIA
INSUFFICIENZA RENALE
ACIDOSI
LEUCOCITOSI



ANALISI DEL LIQUIDO ASCITICO

Routine

Proteine totali

Albumina

Conta Neutrof

Es Colturale
inoculo immed.

Opzionali

Colorazione
Gram

Amilasi

LDH

Glucosio

Addizionali

Citologia

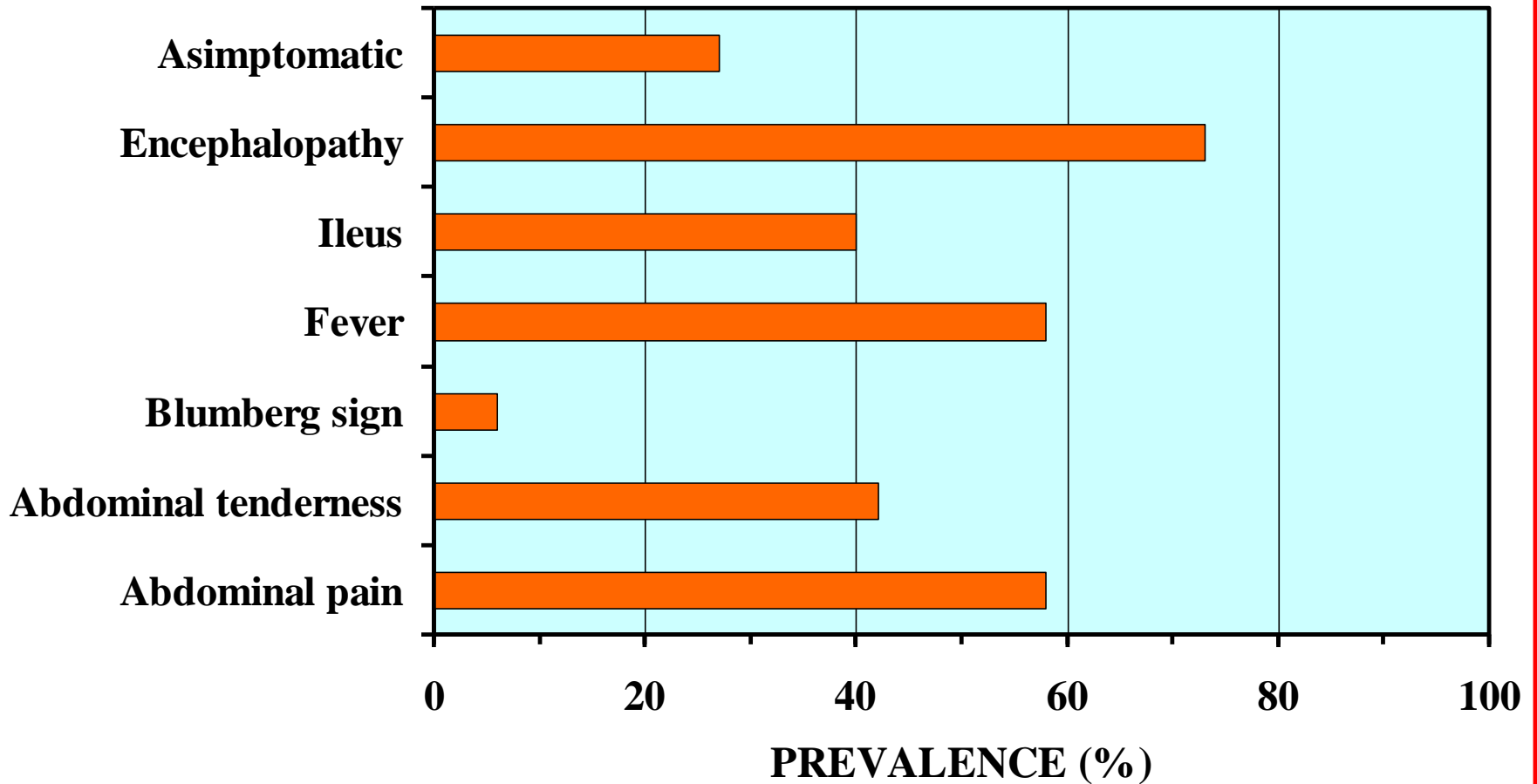
Bacilli acido-
resistenti

Trigliceridi

Bilirubina

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS

CLINICAL PRESENTATION



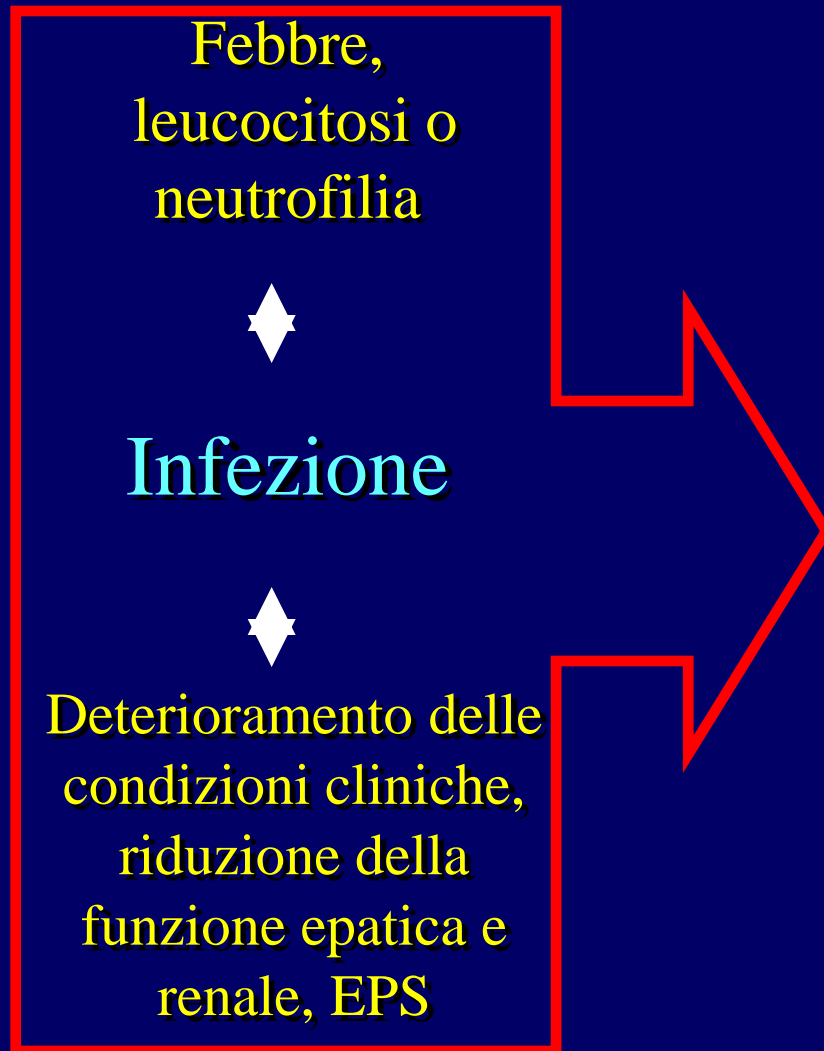
Runyon & Hoefs, 1984

Symptoms and Signs of SBP

Fever	69%
Abdominal pain	59%
Hepatic encephalopathy	54%
Abdominal tenderness	49%
Diarrhea	32%
Ileus	30%
Shock	21%
Hypothermia	17%
Asymptomatic	10%

30% sono
asintomatiche

Quando sospettare un'infezione nel cirrotico



1. Accurato esame clinico
2. Test standar di laboratorio
(emocromo, creatinina, bilirub. es. urine , conta cellule nel liquido ascitico/pleurico)
3. Rx torace
4. Emocolture, urinocoltur e, coltura del liquido ascitico / pleurico.

SINDROME EPATO-RENALE

- ✓ E' una condizione clinica che si verifica in pazienti con epatopatia cronica, insufficienza epatica grave e ipertensione portale ed è caratterizzata dalla presenza di una compromissione della funzionalità renale, spiccate alterazioni dell'emodinamica sistemica ed iperattività dei principali sistemi vasoattivi endogeni.
- ✓ A livello renale è presente una marcata vasocostrizione che determina una riduzione del filtrato glomerulare.
- ✓ A livello sistemico predominano invece riduzione delle resistenze arteriolari, che determinano un quadro di ipotensione arteriosa.

SINDROME EPATO/RENALE

Frequenza:

- La Sindrome Epatorenale (HRS) compare in circa il 4% dei pazienti con cirrosi scompensata, con una probabilità cumulativa dell'8% per anno, che aumenta al 39% a 5 anni. In Pz ospedalizzati con ascite, il tasso d'incidenza è del 7-15%.
- Razza: Pz con malattia cronica epatica di tutte le razze sono a rischio di HRS.
- Sesso: La frequenza è uguale in entrambi i sessi.
- Età: La maggior parte dei Pz con malattia cronica epatica appartengono dalla quarta alla ottava decade.

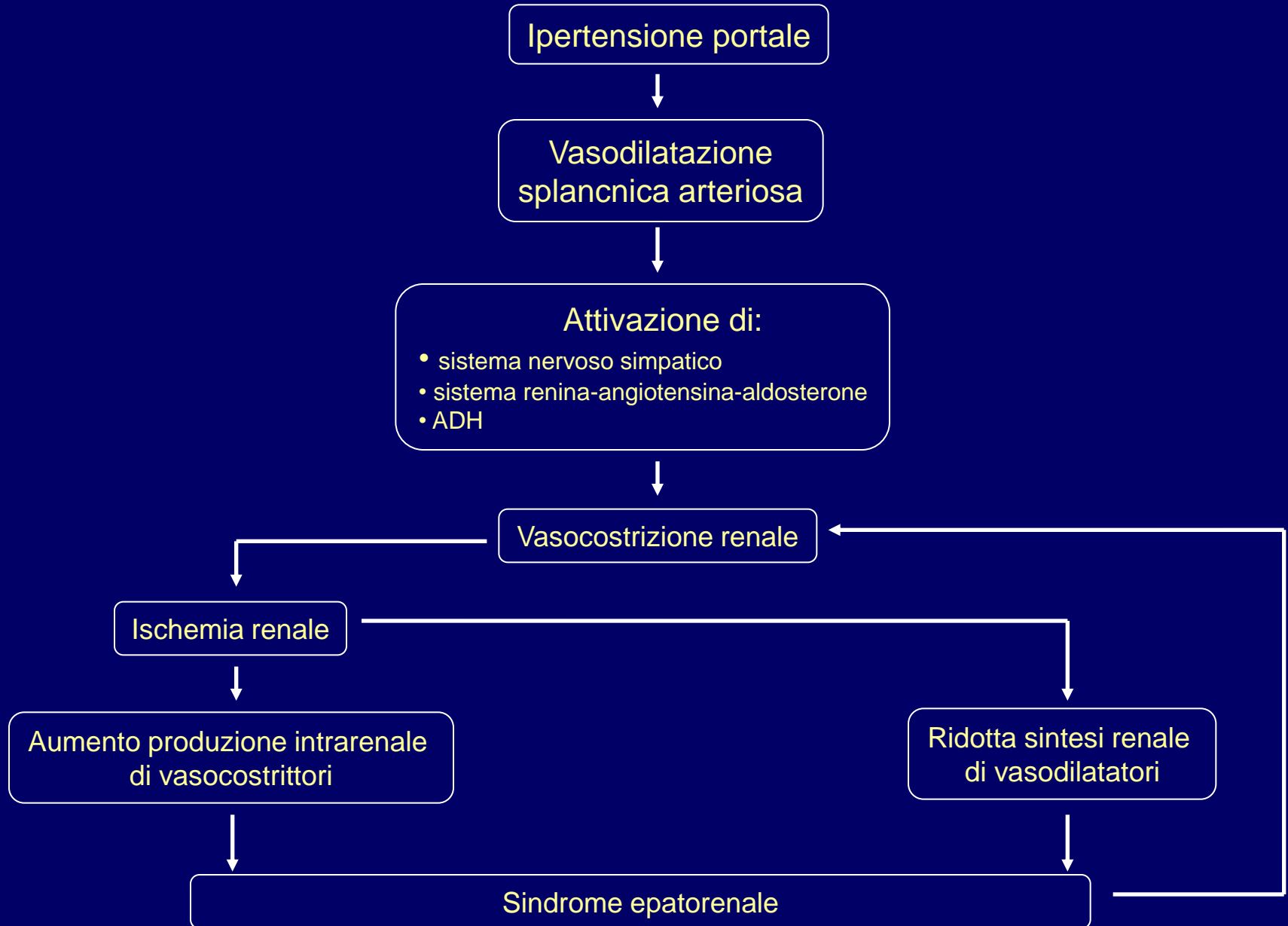
SINDROME EPATORENALE

- **Mortalità/Morbidity:** Sono state descritte 2 differenti forme di SER. Sebbene la loro fisiopatologia sia simile, le loro manifestazioni cliniche ed esiti sono abbastanza differenti.
 - **La SHR Tipo 1** è caratterizzata da una rapida e progressiva compromissione renale precipitata comunemente dalla PBS. Succede, infatti, in circa il 25% dei pazienti con PBS, malgrado la rapida risoluzione dell'infezione con gli antibiotici. Senza trattamento, la sopravvivenza mediana di questi pazienti risulta minore di 2 settimane e virtualmente tutti i pazienti muoiono entro le 10 settimane dall'inizio dell'insufficienza renale.

SINDROME EPATORENALE

- **La SHR Tipo 2** è caratterizzata da una moderata e stabile riduzione del FGR ed avviene comunemente in pazienti con una relativamente conservata funzione epatica. La sopravvivenza mediana è di 3-6 mesi. Sebbene questo sia un periodo di tempo molto più lungo della SER tipo 1, esso è molto più breve se si confronta con i pazienti con cirrosi e ascite ma che non hanno insufficienza renale.

Meccanismi patogenetici della sindrome epato-renale



V. STADI DELL'INSUFFICIENZA FUNZIONALE RENALE IN PAZIENTI CON EPATOPATIA CRONICA DI TIPO CIRROTICO

Stadio I SER latente o preclinica	Stadio II SER aperta o conclamata
Creatinina < 1,5 mg/dl	Creatinina > 1,5 mg/dl
BUN < 0,05 g/dl	BUN > 0,05 g/dl
Diminuzione PRP e FG: > 50% dei casi	PRP e FG: » 50% dei casi
Diminuzione della clearance dell'acqua libera	Oliguria
Ritenzione di NA urinario	Ritenzione di NA urinario < 10mEq/l
Ipoperfusione della corticale renale e diversione del sangue dalla corticale esterna all'interna e alla midollare (apertura di shunt A-V)	Rapporto U/P osmolare > I
Miglioramento dopo l'espansione plasmatica	Rapporto U/P creatinina > 30
	Mancata risposta all'espansione acuta o ripetuta del volume plasmatico

BUN: blood urea nitrogen; **PRP:** portata renale Plasmatica; **FG :**Filtrato glomerularI

HRS Symptoms

- Decreased urine production
- Dark colored urine
- Skin jaundiced (yellow-orange color)
- Weight gain
- Abdominal swelling
- Change in mental status
 - Dementia
 - Delirium
 - Confusion
- Coarse muscle movements, jerking
- Nausea
- Vomiting

CARATTERISTICHE DELLA SINDROME EPATO-RENALE PRECLINICA E CONCLAMATA

	Sindrome epatorenale	
	Preclinica	Conclamata
Creatininemia	normale	> 1,5 mg/dl
Escrezione urinaria di sodio	ridotta/marcatamente ridotta	marcatamente ridotta
Flusso urinario	normale/ridotto	oliguria
Flusso plasmatico renale	ridotto	marcatamente ridotto
Filtrato glomerulare	ridotto	< 40 ml/min
Frazione di filtrazione	aumentata	normale/ridotta
Resistenze renali	aumentate	marcatamente aumentate
Perfusione della corticale del rene	ridotta	marcatamente ridotta
Perfusione della midollare del rene	conservata	conservata

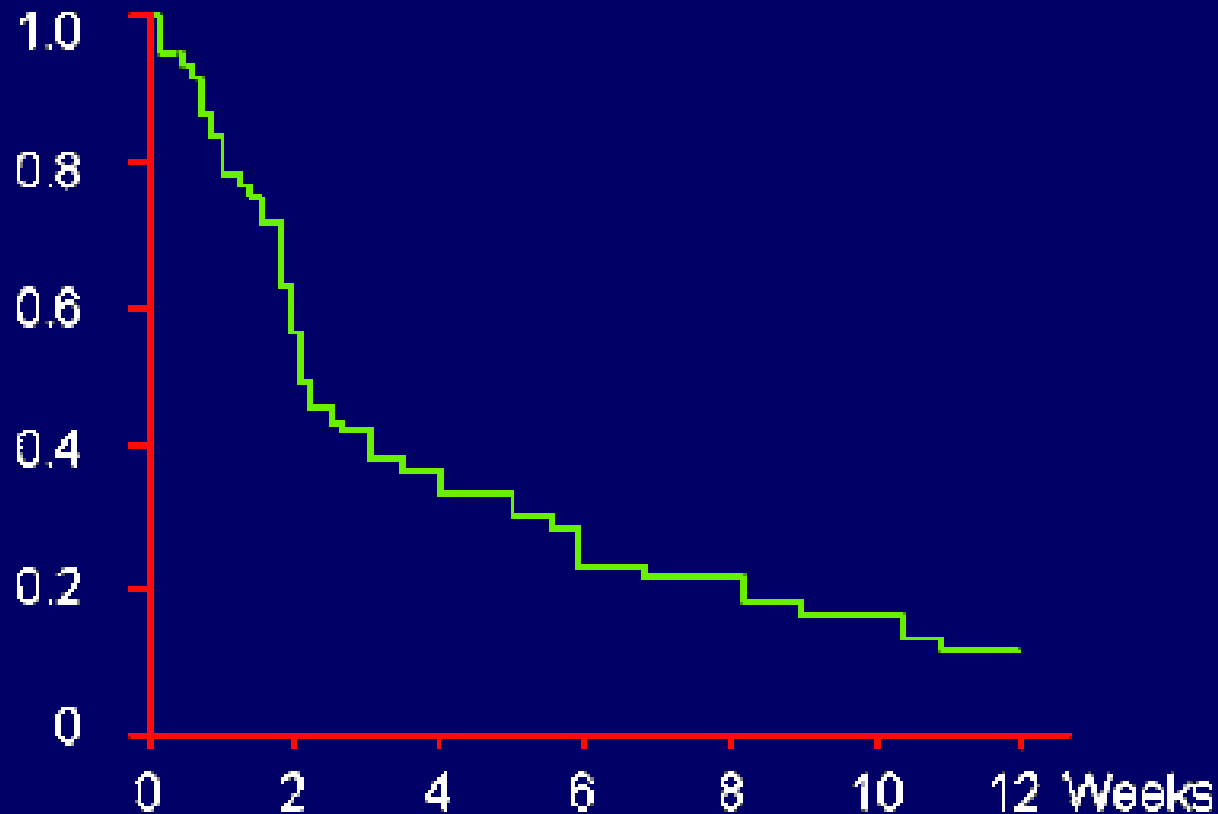
HRS Segni fisici

- Mani
 - Eritema Palmare
 - Leuconichia
 - Asterixis
 - Atrofia Muscolare
 - Ippocratismo digitale
- Testa e corpo
 - Ittero franco o sclerale
 - Atrofia muscolare
 - Spider nevi
 - Fetor hepaticus
 - Xantelasmi
 - Ginecomastia

HRS Segni fisici

- Addome
 - Caput medusae
 - Epatosplenomegalia
 - Ascite
 - Ernia Paraombelicale
 - Borborigmi
- Genitali
 - Perdita dei peli al pube /caratteristiche sessuali femminili nell'uomo
 - Atrofia testicolare
- Estremità
 - Edema Periferico
 - Ippocratismo digitale

Probability of survival of patients with severe HRS



ALTERAZIONI VASCOLARI RILEVABILI IN CORSO DI CIRROSI.

Pervietà o trombosi portale

Flusso portale

Incremento del diametro della vena porta

Riduzione della compliance respiratoria
(valutata sulla vena splenica e/o mesenterica)

Arterializzazione del circolo epatico

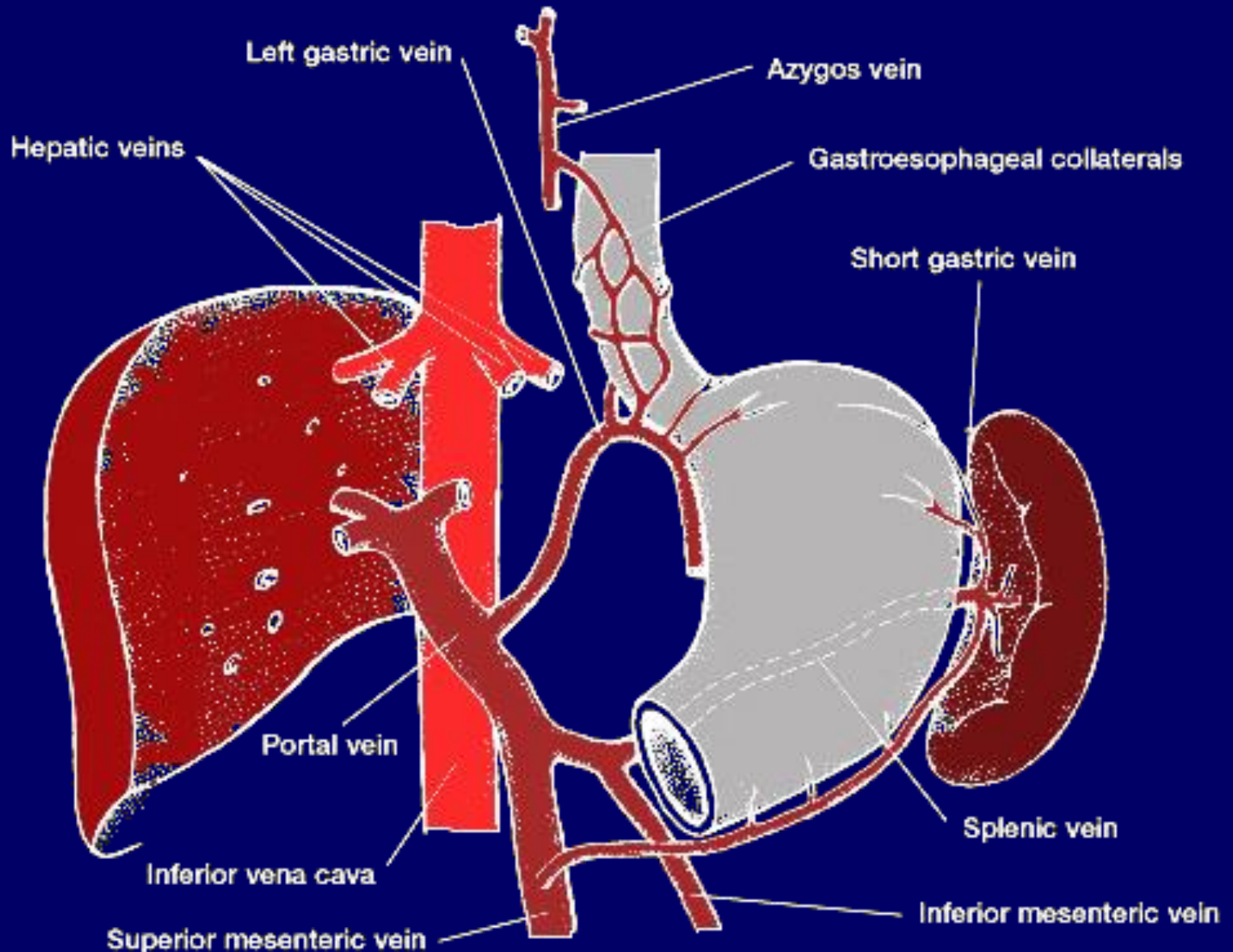
Presenza di circoli collaterali

Splenomegalia

Esophageal varices

- Abnormally large veins connecting the portal and systemic circulations
- Esophageal submucosal varices ulcerate and bleed at high pressure (20 – 50 mm Hg)
- Hemorrhage frequently fatal: 50 % mortality
- 2/3 of survivors rebleed, usually within 6 weeks

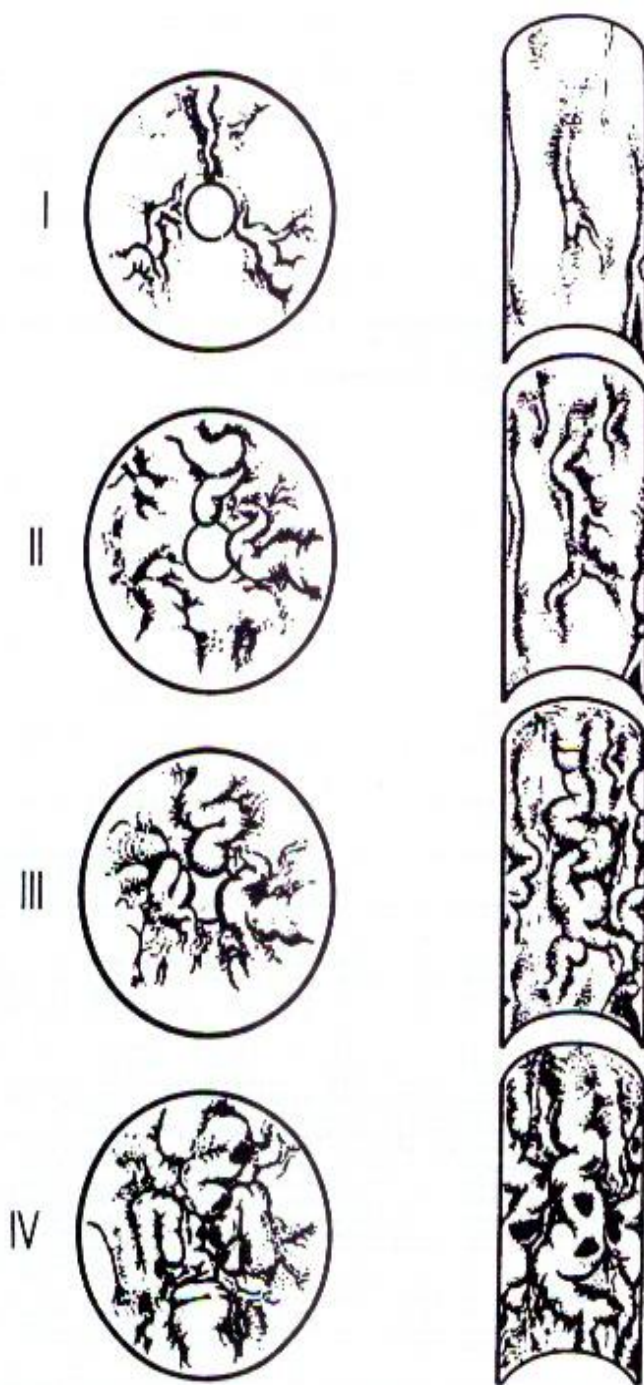
Ipertensione portale



CLASSIFICAZIONE NIEC DEL RISCHIO DI PRIMA EMORRAGIA

		<i>Punteggio relativo</i>
Classe di Child	A	6,5
	B	13,0
	C	19,5
+ Dimensioni delle varici	FI	8,7
	F2	13,0
	F3	17,4
+ Red wale markings (RWM)	Assenti	3,2
	Lievi	6,4
	Moderati	9,6
	Severi	12,8
Rischio stimato di prima emorragia entro 12 mesi		
0-20,0	1,6%	
20,1-25,0	11%	
25,1-30,0	14,8%	
30,1-35,0	23,3%	
35,1-40	37,8%	
➤40	61,9%	

Endoscopic grading of eophageal varices according to Paquet



Grade I: small varices without luminal prolapse; grade II: moderate-sized varices showing luminal prolapse with minimal obscuring of the gastroesophageal junction; grade III: large varices showing luminal prolapse substantially obscuring the gastroesophageal junction; and grade IV: very large varices completely obscuring the gastroesophageal junction. The presence of red signs (*black spots*) is noted separately.



Varici
esofagee

Thrombocytopenia / Coagulopathy

- Increased consumption of platelets by the congested splenic vein and enlarged spleen
- Coagulopathy from decreased hepatic synthesis of clotting factors

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

- gradiente pressorio transepatico (WHVP) ≥ 12 mmHg
- grandezza delle varici
- esofagite
- segni rossi
- ematocisti
- varice su varice
- stadio della cirrosi
- sanguinamento recente
- alcool
- farmaci (aspirina, FANS, steroidi, calcio antagonisti)

WHVP = Wedged Hepatic Vein Pressure;

FANS = Farmaci Antiflogistici Non Steroidei

PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO EMORRAGICO

- gradiente pressorio transepatico (WHVP) ≥ 12 mmHg
- grandezza delle varici
- esofagite
- segni rossi
- ematocisti
- varice su varice
- stadio della cirrosi
- sanguinamento recente
- alcool
- farmaci (aspirina, FANS, steroidi, calcio antagonisti)

WHVP = Wedged Hepatic Vein Pressure;

FANS = Farmaci Antiflogistici Non Steroidei

PRESENTAZIONE CLINICA ED ESAME PIÙ UTILE NELLE SITUAZIONI EMORRAGICHE PIÙ FREQUENTI

	Presentazione clinica	Cause più probabili	Esame più utile
Emorragia acuta	- ematemesi e melena	- rottura di varice esofagogastrica - gastropatia ipertensiva (congestizia) - ulcera peptica	EGDS
	- melena	- gastropatia congestizia - ulcera peptica - sindrome di Mallory-Weiss	EGDS
	- ematochezia o rettorragia	- diverticolosi del colon - varici intestinali	Colonscopia
Stillicidio cronico	- positività del sangue occulto nelle feci	- gastro ed enteropatia congestizia - ernia jatale - ulcera peptica	EGDS

MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE DELLA CIRROSI

SISTEMA NERVOSO

Encefalopatia portosistemica, Neuropatia

POLMONE

Sindrome epato-polmonare

Ipertensione polmonare

Deficit di α 1-antitripsina

Idrotorace epatico

CUORE

Cardiomiopatia cirrotica, Ipotensione arteriosa

RENI

Sindrome epato-renale

SISTEMA EMOPOIETICO E DELLA COAGULAZIONE

SISTEMA IMMUNITARIO E MAL. REUMATICHE

Sindrome dermatite-poliartrite

Poliartrite nodosa

Glomerulonefrite membranosa

Crioglobulinemia

SISTEMA ENDOCRINO

SISTEMA OSTEOARTICOLARE

Osteomalacia

Osteoporosi

Osteoartropatia ipertrofica

DEFICIT DI VITAMINE E MINERALI