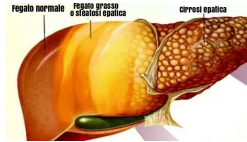


FISIOPATOLOGIA DEL FEGATO

2018



Funzioni del fegato

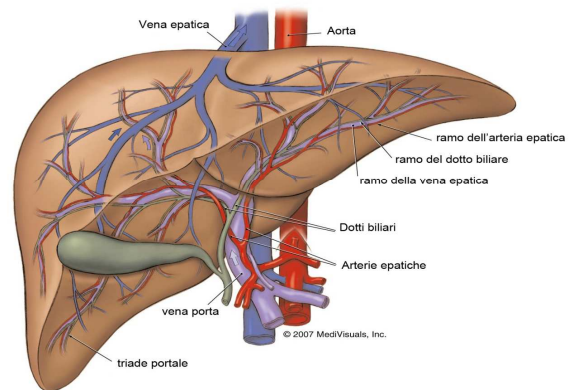
- Il fegato è un enorme laboratorio dove si svolgono senza interruzioni di continuità i più importanti processi di metabolismo energetico e plastico.
- **Metabolismo azotato:** aminoacidi, la sintesi delle proteine plasmatiche (albumina), i fattori della coagulazione (FGB, protrombina), ammoniaca (trasformata in urea nel fegato, encefalopatia epatica)
- **Metabolismo dei lipidi:** colesterolo, aumentato nella colestasi e diminuito nei danni epatici (sintesi ed conversione del colesterolo in acidi biliari) e fosfolipidi
- **Metabolismo dei glucidi:** glicogenesi, glicolisi e neoglicogenesi (ipoglicemia nell'epatite, e iperglicemia nella cirrosi)
- **Metabolismo delle vitamine e degli ormoni:** organo di deposito di molte vitamine, ma partecipa al metabolismo delle vitamine con processi di attivazione (vit D, vit B6) e sintesi (acido folico). Nell'epatopatie le vitamine si possono abbassare e nelle colestasi danno ipovitaminosi (vitamine liposolubili). Ormoni catabolizzati nel fegato (cortisolo, aldosterone, insulina, glucagone e tiroxina)
- **Detossificazione:** funzione chiave del fegato, molti tossici sia esogeni che endogeni vengono inattivati ed eliminati con la bile o con il sangue

WWW.SLIDETUBE.IT

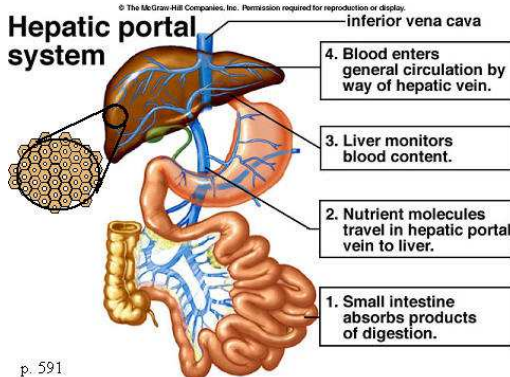
Funzioni del fegato

- Metabolismo di amino acidi, lipidi, carboidrati, vitamine assorbiti con la dieta
- Sintesi delle proteine sieriche (albumina, proteine della coagulazione, del complemento, etc) e delle LIPOPROTEINE
- Detossificazione e secrezione nella bile di prodotti tossici endogeni ed ambientali (xenobiotici)

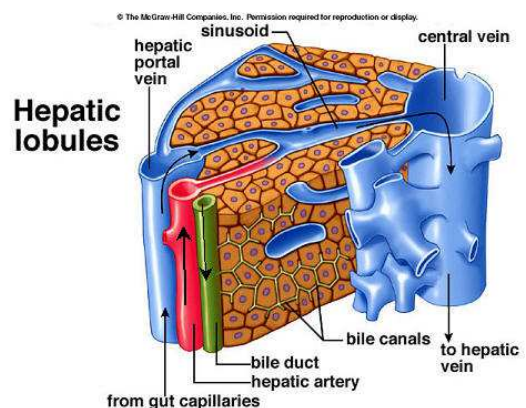
Anatomia del fegato

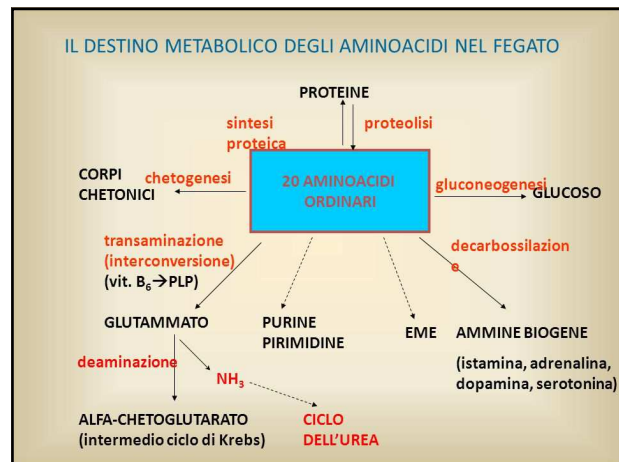
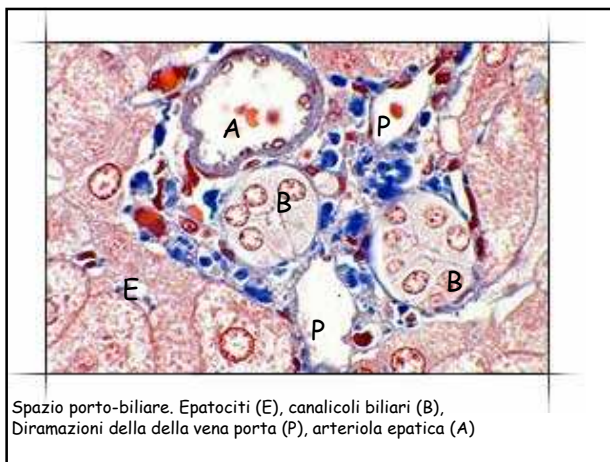
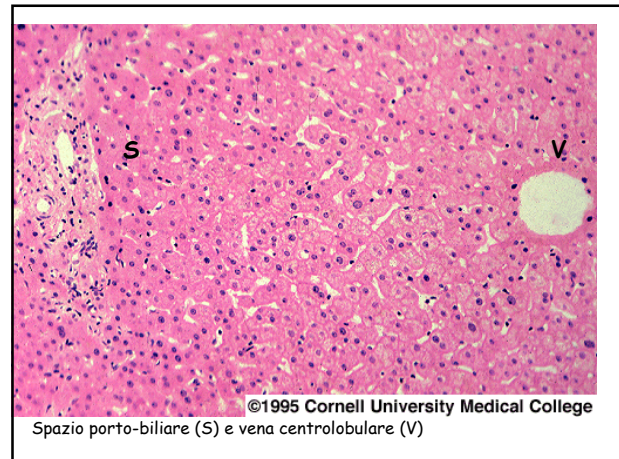
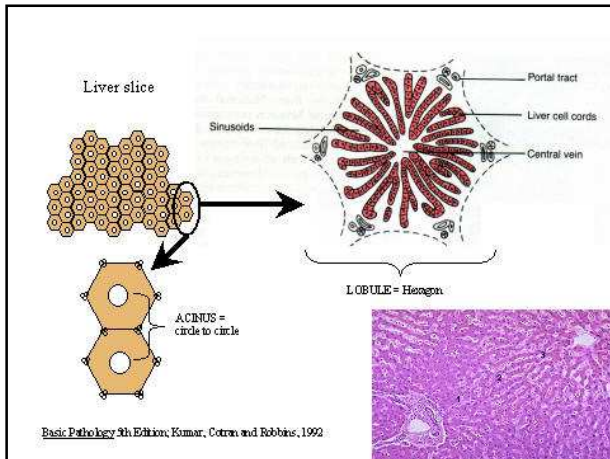


Hepatic portal system



Hepatic lobules





IL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI: LA TRANSAMINAZIONE

Le reazioni di **transaminazione**, catalizzate da transaminasi PLP - dipendenti, consentono l'interconversione di 18 aminoacidi su 20 (**lisina e treonina**) e comportano **tutte** come reagenti il **glutammato** e l'**alfa-chetoglutarato**.

Esempio: elevata concentrazione di alanina, bassa concentrazione di aspartato:

Alanina + alfa-chetoglutarato $\xrightleftharpoons{\text{GPT}}$ piruvato + glutammato

1°AA 1° chetoacido $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$ 2° chetoacido 2°AA

glutammato + ossalacetato $\xrightleftharpoons{\text{GOT}}$ alfa-chetoglutarato + aspartato

Queste reazioni sono **reversibili**, hanno Keq prossime all'unità e quindi la loro **direzionalità si sposta dipendentemente dalle concentrazioni dei reagenti**.

La presenza fissa della **coppia alfa-chetoglutarato – glutammato** consente di spostare il gruppo aminico distribuendolo fra i vari aminoacidi e mantenendo così equilibrato, per le necessità cellulari, il "pool" aminoacidico.

La tossicità dell'ammoniaca

I meccanismi coinvolti nella tossicità dell'ammoniaca, in particolare l'encefalopatia, non sono ben definiti. E' tuttavia chiaro che **quando la concentrazione dell'ammoniaca nel sangue e negli altri liquidi biologici aumenta**, questa sostanza **diffonde nelle cellule attraverso la barriera ematoencefalica**.

L'aumento della concentrazione di ammoniaca **stimola la sintesi di glutammato dall'alfa-chetoglutarato come pure la sintesi della glutamina**. Benché questa sia una normale reazione cellulare di detossificazione, la concentrazione dell'ammoniaca è notevolmente aumentata la disponibilità di alfa-chetoglutarato nelle cellule del sistema nervoso può venire meno, con conseguente **inibizione del ciclo degli acidi tricarbossilici e della produzione di ATP**.

IONE AMMONIO
Lo ione ammonio, proveniente dalla degradazione epatica degli aminoacidi viene incorporato nella **glutamina** e trasportato nel sangue.
[Ammoniaca: 20-80 µg/dL, 30-60 µmol/L]
Se aumenta l'ammoniemia il metabolismo degli ioni ammonio è ostacolato perché? Perché normalmente gli ioni ammonio nell'intestino ritornano per il circolo portale al fegato e qui danno origine al carbammilfosfato e al ciclo dell'urea.
Se il fegato non funziona più, per grande perdita di epatociti o se ha un ostacolo al flusso ematico, come per esempio nella **cirrosi scompensata**, l'ammoniemia aumenta, come per esempio nella **sindrome di Reye**.
Sindrome di Reye: sindrome postvirale dei bambini caratterizzata da iperammoniemia, ipoglicemia, e aumento delle transaminasi

Cataboliti: urea e ioni ammonio
Concentrazione ematica urea: 11-50/dL, 1.8-8.3 mmol/L
2 equivalenti per mole di urea e 1 equivalente per mole di ioni ammonio

Alfa-aminoacido + ossalacido → Alfa-chetoglutarato + L-glutammato

ammine, Ac. nucleici, urea / glutamina, carbammilfosfato, citrullina, arginossuccinato, arginina, urea

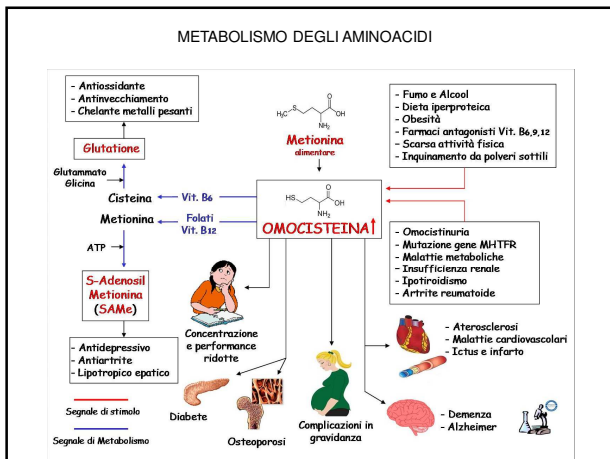
Tutti i tessuti producono ammoniaca, presente come ione ammonio, che deriva dal catabolismo degli aminoacidi

Non potendo essere esportata nel sangue, per la sua tossicità, l'ammoniaca viene, nei tessuti extraepatici, cervello compreso, convertita in un composto non tossico, la **glutamina**.

La glutamina, si forma per addizione enzimatica, catalizzata dalla **glutamina sintetasi**, di un gruppo aminico al glutammato.

Essendo neutra, può facilmente attraversare le membrane cellulari e, passata nel sangue, viene trasportata al fegato.

Il suo azoto amidico verrà rilasciato sotto forma di ammoniaca solo nei **mitochondri epatici** ad opera di un enzima chiamato **glutaminasi**, ed entrerà nel ciclo di produzione dell'urea, molecola solubile che sarà escretta con le urine.



Ittero: colorazione giallastra della cute e delle sclere, dovuto ad aumento della bilirubinemia

- Bilirubina: prodotto finale della degradazione dell'eme.
- Nel fegato è coniugata con l'acido glicuronico e secreta con la bile nell'intestino, dove è in parte riassorbita (circolo entero-epatico), in parte viene eliminata ed è responsabile del colore delle feci. La parte riassorbita è escreta con le urine (responsabile del colore delle urine).

ITTERO

Clinica aumento di bilirubina > 1.2 mg/dl nel sangue e conseguente accumulo dei tessuti/organi (soprattutto negli organi ricchi di grasso) che conferisce colorazione giallastra. Nelle sclere e nella cute si osserva la colorazione dovuta a deposito di bilirubina quando i valori di bilirubina > 1.5-2.00 mg/dl o > 2.5 mg/dl, rispettivamente.

Cause

- Alterazioni funzionali:** aumentata produzione (nell'emolisi extravascolare); mancata captazione e coniugazione nel fegato (nelle patologie recettoriali e nelle patologie epatiche); mancata eliminazione per cause anatomiche
- Alterazioni anatomiche:** calcolo del coledoco, tumore del pancreas, metastasi epatiche, colangiocarcinoma, colangite sclerosante

BILIRUBINA

- Deriva da catabolismo della Hb ... eme = apertura dell'anello tetrapirrolico ... biliverdina ... bilirubina
- Trasformata nell'intestino in coprobilogeno
- Nei reni diventa urobilinogeno
- Valori normali = max 1.0 mg/dl, di cui 0.4 mg/dl 'diretta' (la maggior parte è non-coniugata)

ITTERO

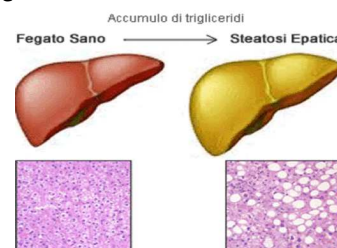
- Pre-epatico: eccessiva emolisi con formazione di Bilirubina circolante NON coniugata ('indiretta', liposolubile)
- Epatico: non captazione; parziale coniugazione (con AC glicuronico = bilirubina 'diretta') e rigurgito nelle vene sovraepatiche (nel sangue si osserva aumento di entrambe)
- postEpatico: la bilirubina è captata e coniugata, ma rigurgita nel sistema venoso per ostruzioni post-cistifellea (nel sangue aumenta soprattutto la bilirubina indiretta)

- Ittero pre-epatico: aumento di bilirubina non coniugata (indiretta)
 - Eccessiva produzione di bilirubina: anemie emolitiche
- Ittero post-epatico: aumento di bilirubina coniugata (diretta)
 - Ostruzione delle vie biliari
- Epatiti virali: prevalentemente bilirubina coniugata, ma anche non coniugata

	PREEPATICO	EPATICO	POSTEPATICO (colestasi)
BILIRUBINA DIRETTA	Normale	Aumentata	Aumentata
BILIRUBINA INDIRETTA	Aumentata	Normale o aumentata	normale
BILIRUBINURIA	Normale	Aumentata (urine scure)	Aumentata (urine scure)
UROBILINOGENO URINE	Aumentato	Aumentato o basso	Basso o normale
AST- ALT	Normali	Molto elevate	Elevate
γGT- FOSFAT.ALC.	Normali	Aumentata	Molto aumentata
LDH	Molto Aumentato	Aumentato	Aumentato
PRURITO	No	Possibile	Si
FECI	Scure	Scure o chiare	Chiare

STEATOSI EPATICA

- Metabolismo dei lipidi nel fegato, sintesi delle Lipoproteine
- Cause di steatosi



STEATOSI EPATICA

Definizione
Accumulo di lipidi all'interno dell'epatocita (> 5%). Più comunemente si tratta di accumulo di trigliceridi.

STEATOEPATITE

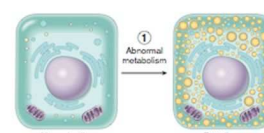
Definizione
Complicanza necro-infiammatoria di una persistente steatosi epatica.

STEATOSI EPATICA

MACROVESCICOLARE Un singolo e voluminoso vacuolo di grasso disloca lateralmente il nucleo centrale.

MICROVESCICOLARE Minute gocce di grasso circondano il nucleo centrale dell'epatocita.

Accumulo di Lipidi e acidi grassi

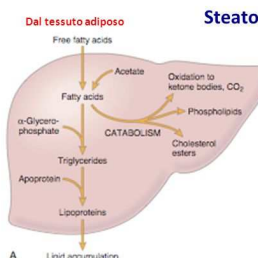


Accumulo di sostanza endogena normale per **ridotto metabolismo**:
Accumuli di lipidi e acidi grassi (steatosi epatica, degenerazione grassa per accumulo di trigliceridi)

Steatosi o degenerazione grassa del fegato:

Normalmente, gli **acidi grassi** provengono dal tessuto adiposo o sono sintetizzati a partire dall'acetato e vengono:

- **esterificati in trigliceridi**, associati ad **apoproteine** e secreti come lipoproteine
- convertiti a **colesterolo** o **fosfolipidi**
- ossidati a **corpi chetonici**

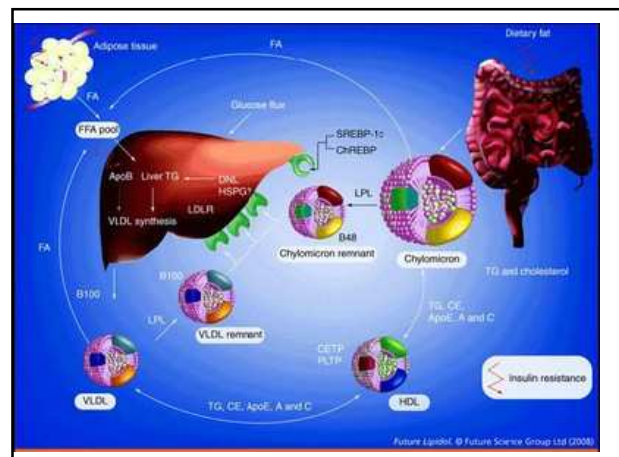
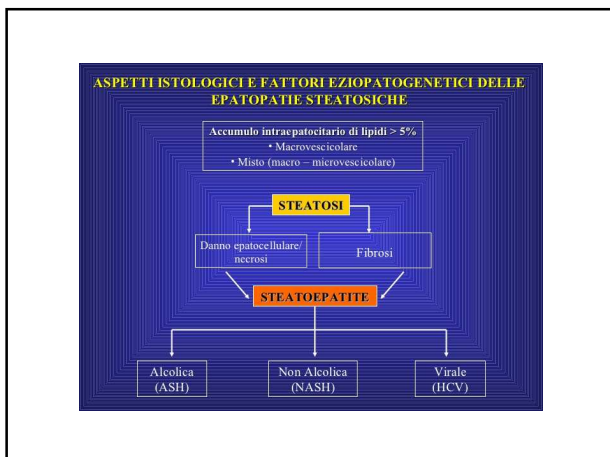
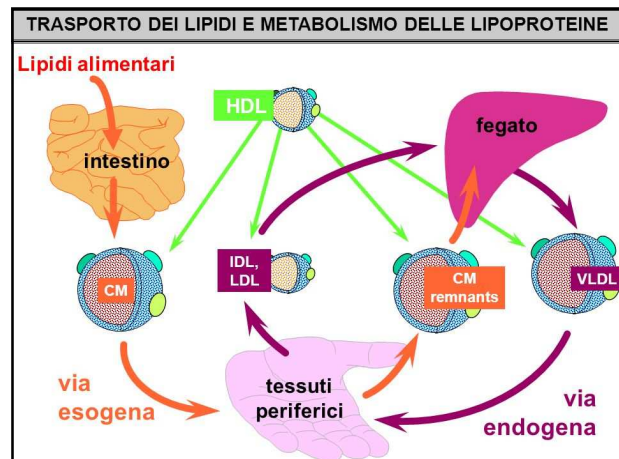
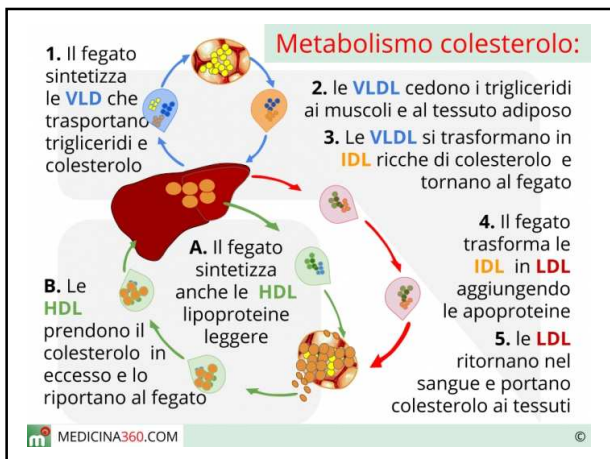
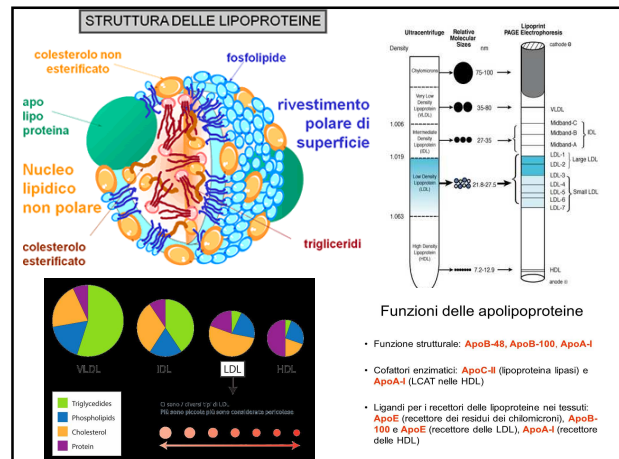
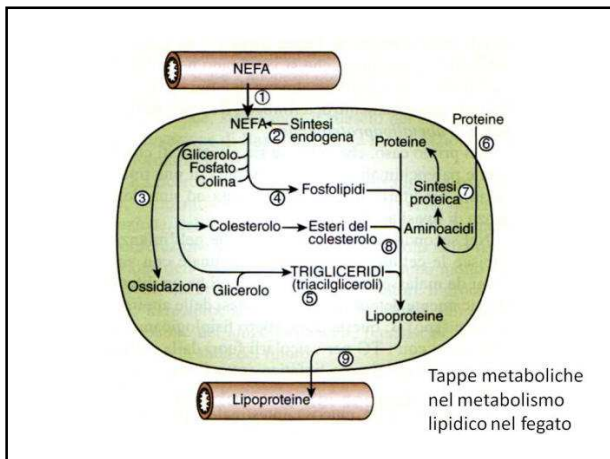


STEATOSI EPATICA

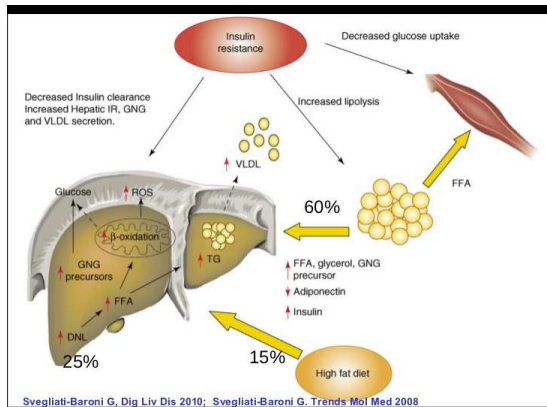
Cause:
dieta iperlipidica,
xenobiotici interferenti con il
metabolismo degli acidi grassi, con
la produzione di lipoproteine, con
la sintesi proteica.
Es. etanolo, tetracicline, tossine,
tetracloruro di carbonio

CAUSE DI STEATOSI EPATICA MACROVESCICOLARE

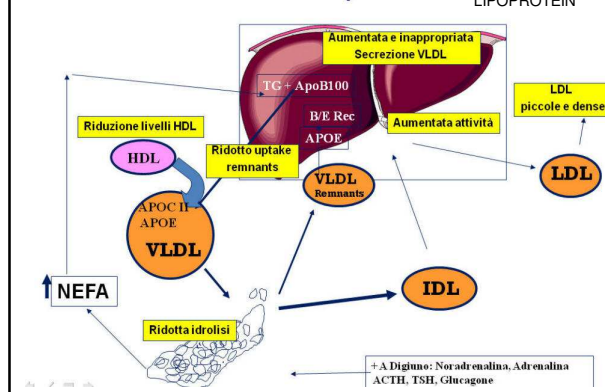
- ▶ **ALCOOL**
- ▶ **FATTORI METABOLICI ACQUISITI**
 - Obesità
 - Diabete Mellito tipo 2
 - Dislipidemie (Ipercolesterolemia e/o Ipertrigliceridemia)
 - Sindrome metabolica
 - Malnutrizione proteica
 - Nutrizione parenterale totale
- ▶ **ERRORI METABOLICI**
 - Abetalipoproteinemia
 - Iperproteinemie familiari
 - Galattosemia
 - Glicogenosi
- ▶ **PROCEDURE CHIRURGICHE**
 - Bypass digiuno-ileale
 - Gastropластика
 - Deversione bilio-pancreatica
- ▶ **FARMACI**
 - Amiodarone
 - Perexillina
 - Corticosteroidi
 - Metotrexate
 - Estrogeni
 - FANS
 - Tamoxifene
 - Farmaci antitubercolari
- ▶ **MISCELLANEA**
 - Epatite cronica da HCV
 - Morbo di Wilson
 - Epatiti autoimmuni
 - Epatite da citomegalovirus



LA STEATOSI EPATICA NELLA SINDROME METABOLICA (OBESITA' + DIABETE)



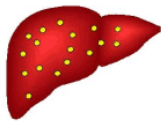
Alterazione Metabolismo delle TRL nel diabete di tipo 2



NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

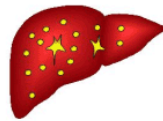
The Spectrum of NAFLD

Fatty Liver



Fat accumulates in the liver

NASH



Fat plus inflammation and scarring

Cirrhosis



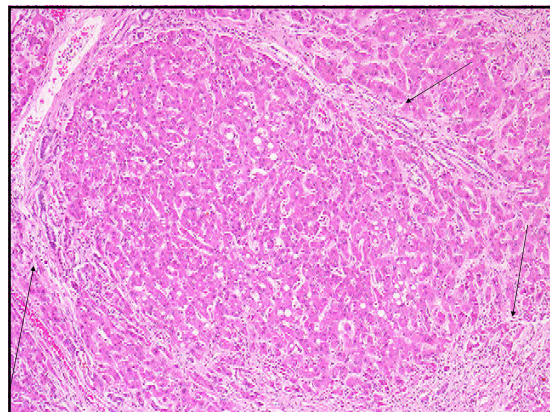
Scar tissue replaces liver cells

Cirrosi epatica

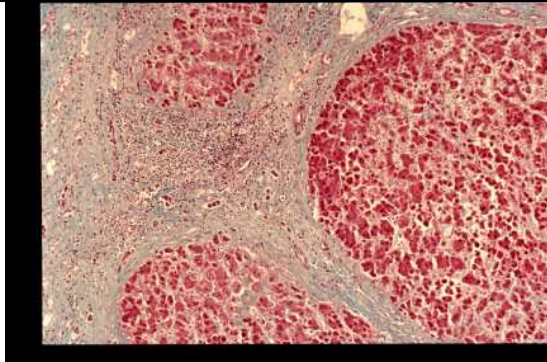
- Cause
 - Epatopatia alcolica
 - Epatite cronica
 - Patologie ostruttive del tratto biliare
 - Primitiva (autoimmune)
 - Secondaria (calcoli)

Istopatologia della cirrosi epatica

- Tralci fibrosi delimitanti il parenchima
- Noduli di rigenerazione parenchimale
- Distruzione dell'architettura lobulare



Cirrosi epatica. Le frecce indicano i tralci di tessuto connettivo.

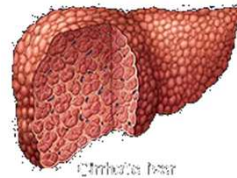


I noduli di cirrosi sono separati da ampi setti fibrosi sede di infiltrazione infiammatoria. Tricromica di Masson (connettivo = blu)

Cosa è la Cirrosi?



Normale liver

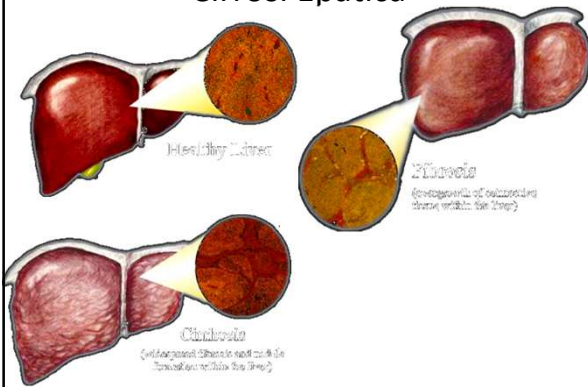


Cirrotica liver

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

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

Cirrosi Epatica



Eziologia delle forme più frequenti di cirrosi epatica

- Virus B e C dell'epatite (HBV, HCV)
- Esotossica
 - Alcool (alcoholic liver disease)
 - Farmaci
- Autoimmunità
 - Epatite autoimmune tipo I (ANA e ASMA positiva)
 - Epatite autoimmune tipo II (anti-LKM positiva)
- Cirrosi biliare primitiva
- Colangite sclerosante
- Dismetabolismo
 - Glicidico-lipidico (steatosi epatica non alcolica)
 - Marziale (emocromatosi primitiva e secondaria)
 - Cupreico (morbo di Wilson)
 - Deficit di α_1 -antitripsina
- Criptogenetica

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

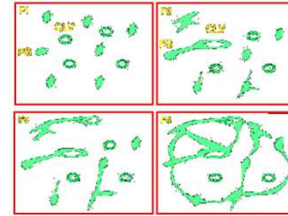
What are the symptoms of cirrhosis?

- Jaundice (yellowing of skin)
- Non-specific symptoms.
- Fatigue
- Weakness
- Loss of appetite
- Itching (results from the back up bile into the blood and skin)

Continuing with symptoms

- Easy bruising (result from a decreased production of clotting proteins by the diseased liver).
- Abdominal discomfort
- Weight gain
- Edema

Progressione della Fibrosi



Ipertensione portale

- Aumentata resistenza al flusso ematico nella vena porta
- Determina:
 - Ascite
 - Splenomegalia
 - Sviluppo di circoli collaterali
 - Varici esofagee

L'abuso di alcol può dimezzare il tempo di insorgenza della cirrosi in un paziente già affetto da epatite virale cronica (da circa 20-30 anni a 10-15 anni). Si considera potenzialmente dannosa un'assunzione di più di 50g di alcol al giorno per più anni. L'introito di alcol si misura in grammi considerando che una birra (da 33cl), un bicchiere di vino o un bicchierino di superalcolico hanno all'incirca lo stesso contenuto di alcool (*un drink=10g*)

Cause importanti possono quindi essere:

- una epatite virale cronica (ad esempio HBV e HCV)
- l'alcol
- l'esposizione ad agenti tossici
- l'ostruzione delle vie biliari che porta alla cirrosi biliare
- malattie autoimmuni, che colpiscono direttamente il fegato, o le vie biliari (cirrosi biliare primitiva)

Parte delle cirrosi restano tuttavia ad eziologia ignota, c.d. cirrosi criptogenetica. Per queste ultime, le ipotesi attualmente prese in considerazione riguardano la possibilità che la cirrosi sia il quadro terminale di disordini metabolici di lunga durata, quali ipercolesterolemia e intolleranza glicidica, che possono rientrare in un quadro di sindrome metabolica. Infatti in questi disordini si riscontra spesso un quadro di steatosi non alcolica (abbreviata in *NAFL*, da Non-Alcoholic Fatty Liver), dal quale si può passare alla steatoepatite non alcolica (abbreviata in *NASH*, da Non-Alcoholic SteatoHepatitis), ed eventualmente alla cirrosi.

Sintomi

Durante lo stadio iniziale della malattia, la cirrosi è asintomatica, si parla infatti di *cirrosi compensata*. E' possibile vivere diversi anni senza accorgersi dei danneggiamenti che il fegato sta subendo. Ciò è dovuto al fatto che la pressione sanguigna della vena porta ancora non è eccessivamente alta e all'esistenza di ancora un buon numero di epatociti capaci di svolgere le loro funzioni in modo adeguato. Se durante questo periodo non viene iniziata alcuna terapia e non viene eliminata la causa della malattia, la pressione della vena porta continua ad aumentare e sempre un minor numero di epatociti potrà sopprimere a quelli inizialmente già distrutti. I primi sintomi avvertibili dopo una continua degenerazione epatica sono: perdita di appetito, di peso e di massa muscolare. Negli stadi avanzati della malattia, durante la cosiddetta *cirrosi scompensata*, compaiono ittero, prurito, piastrinopenia, alterazioni della coagulazione con facili sanguinamenti. Frequenti sono i problemi alla cute (eritemi palmari, angiomi), ginecomastia nell'uomo, rarefazione dei peli, aumento di volume dell'addome (ascite), edemi agli arti inferiori.

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

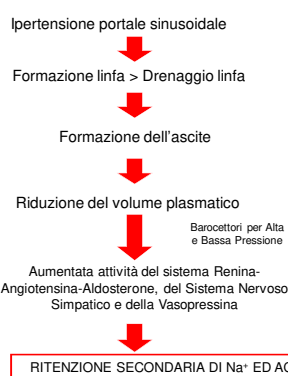
Effetti Sistemici

- 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 splancica
 - Si osserva un'insufficiente capacità di escrezione dell'acqua libera
 - L'aumento dell'acqua corporea totale nei confronti del Na^+ determina una iponatremia

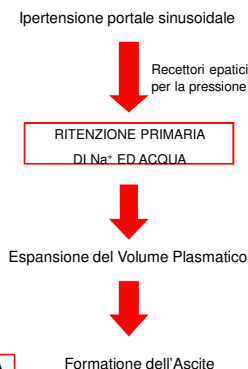
Teorie sulla formazione dell'ascite

- Teoria dell'ipoafflusso (underfill theory)
- Teoria dell'iperafflusso (overfill theory)
- Teoria della vasodilatazione arteriosa periferica

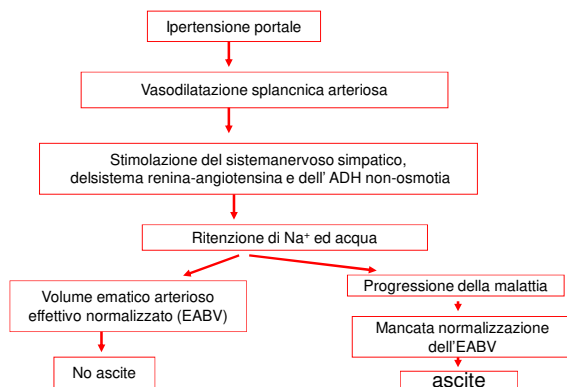
Teoria classica dell'ipoafflusso



Teoria dell'iperafflusso



Ipotesi della vasodilatazione arteriosa periferica



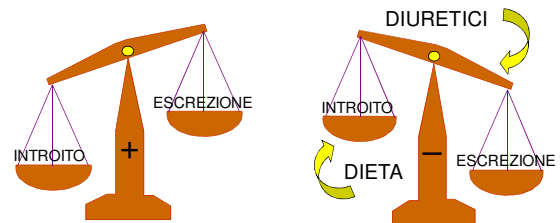
Trattamento dell'Ascite

- Dieta con restrizione sodica (< 50 mEq/die), riduzione dell'apporto di liquidi
- Spironolattone (fino a 300 mg/die) e Furosemide (fino a 120 mg/die)
- Torasemide 40 mg
- Paracentesi "large volume"
 - Tipicamente 4 - 5 litri fino a due volte prn
 - Reintegrazione delle perdite proteiche con 12.5 g di albumina per litro di ascite rimossa

Altra emergenza in campo epatologico è **LO SCOMPENSO EPATICO** per il quale è necessario il ricovero immediato del paziente. È importante per il medico generale perché può comparire in pieno benessere, improvvisamente, quasi sempre su un quadro preesistente di epatopatia alcolica o cronica, oppure dovuta all'assunzione di sostanze epatotossiche (funghi, farmaci, leptospirosi). Il paziente presenta un grave deterioramento intellettivo, difficoltà alla ideazione, parola lenta e scandita, inversione del ritmo sonno-veglia, flapping tremor, ittero, ascite, foetor epaticus ed emorragie cutanee e mucose. La mortalità di questi pazienti è molto elevata nonostante il ricovero tassativo in unità di terapia intensiva.



BILANCIO DEL Na⁺ NELLA CIRROSI CON ASCITE



TRATTAMENTO DELLA RITENZIONE RENALE DI Na⁺ NELLA CIRROSI CON ASCITE

	GFR CONSERVATO (≥ 60 ml/min)	GFR RIDOTTO (< 60 ml/min)
CAUSE DI Na ⁺ RITENZIONE	↑ aldosterone	↑ aldosterone + i.r. emodinamici
SITI DI Na ⁺ RITENZIONE	tubulo distale	tubulo prossimale & distale
TRATTAMENTO RAZIONALE	antagonisti dell'aldosterone	diuretici dell'ansa + antagonisti dell'aldosterone

MASSIMI DOSAGGI DEI DIURETICI

In tutte le Linee Guida

- Anti-mineral-corticoidi 400 mg/day
- Furosemide 160 mg/day
- Torasemide 40 mg/day

Definizioni di Ascite Refrattaria

Ascite diuretico-resistente: Mancata risposta (perdita di peso < 200 g/die escrezione urinaria di 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.

ASCITE REFRATTARIA OPZIONI DI TRATTAMENTO

- **Misure generali**
- Paracentesi terapeutica
- Trapianto di fegato

ASCITE REFRATTARIA

Misure generali

- Trattare la malattia sottostante Eliminazione dell'alcool
Lamivudine
- Evitare / trattare le perdite di Diuresi eccessiva
liquidi Vomito / diarrea
Emorragia
- Niente farmaci "nefrotossici" aminoglicosidi
NSAIDs
ACE inibitori
- Ricercare / trattare le infezioni

Rivestono caratteristiche di urgenza le patologie epatiche accompagnate da ittero con o senza dolore. Per il medico di medicina generale è sempre utile eseguire accertamenti e/o ricoverare con urgenza il paziente affetto da ittero perché le cause possono essere molteplici e necessitano di un approccio diagnostico a volte complesso ed indaginoso.

ETA' < 30 ANNI	epatite virale
ETA' > 30 ANNI	neopl vie biliari, npl testa del pancreas, coledolitiasi
FAMILIARITÀ	dubin-johnson, rotor, gilbert, emolisi
AMB. LAVORATIVO	tossici industriali
AMB. SOCIALE	infestazione di topi (leptospirosi)
ETILISMO	epatite acuta alcolica, steatosi, cirrosi epatica
NOSOCOMI	infezioni
FEBBRE	epatite virale, colangiti, litiasi biliari infette, epatite alcolica
PRURITO	ostruzione delle vie biliari, colestasi
ITTERO-FEBBRE-BRIVIDO	colangite
ASTENIA, ANORESSIA, ARTRALGIE DIFFUSE	epatite virale
DIMAGRAMENTO	neoplasie