

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

# **EPATOPATIE METABOLICHE**

# STEATOSI EPATICA

## Definizione

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

# STEATOEPATITE

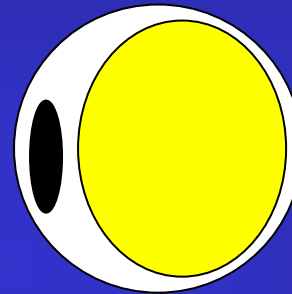
## Definizione

Complicanza necro-infiammatoria di una persistente steatosi epatica.

# STEATOSI EPATICA

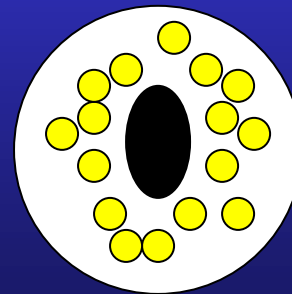
## MACROVESCICOLARE

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

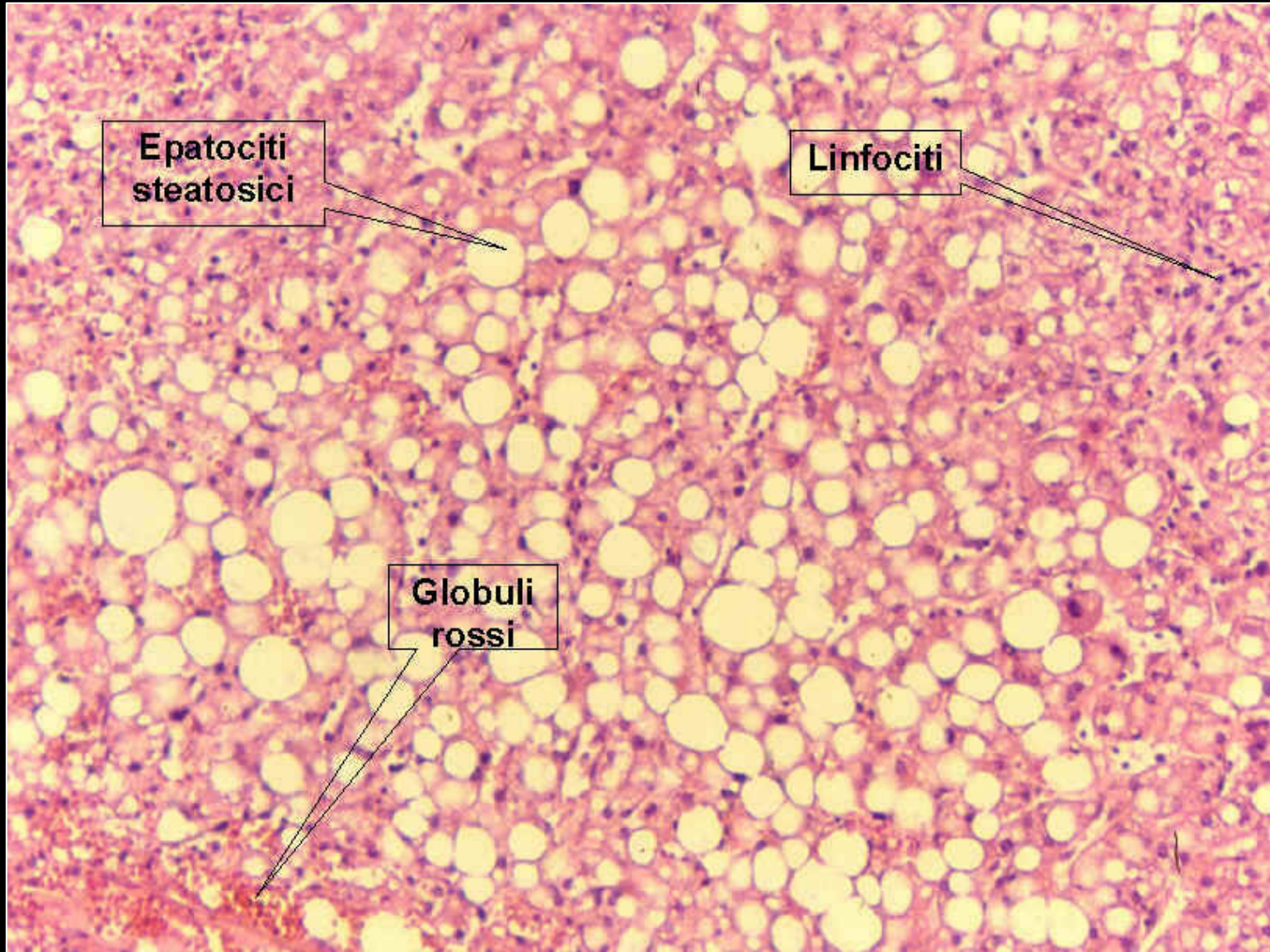


## MICROVESCICOLARE

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

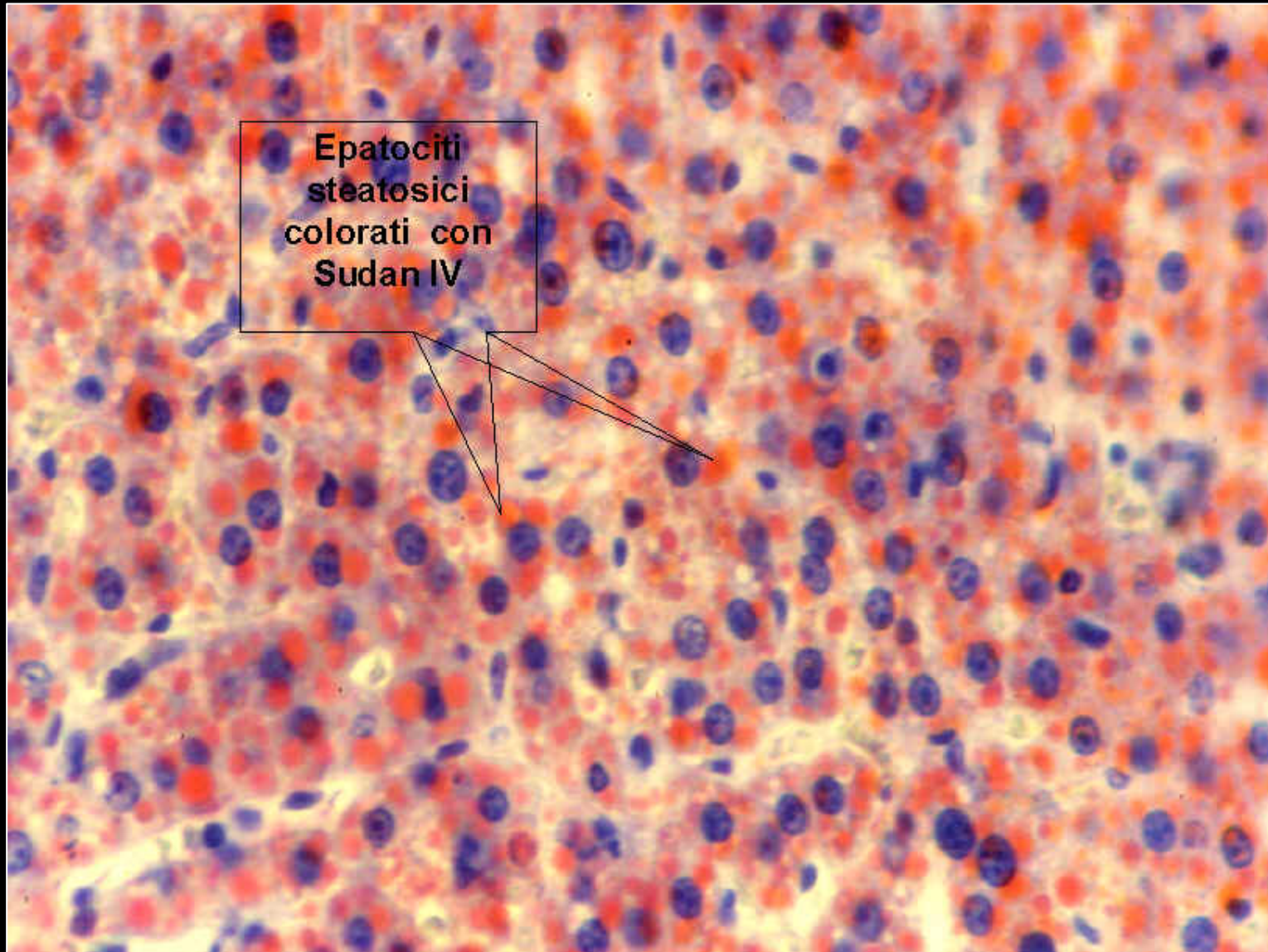


# STEATOSI EPATICA MACROVESCICOLARE





# STEATOSI EPATICA MICROVESCICOLARE



# CAUSE DI STEATOSI EPATICA MICROVESCICOLARE

## ▶ STEATOSI EPATICA ACUTA GRAVIDICA

## ▶ SINDROME DI REYE

## ▶ ERRORI METABOLICI CONGENTTI

- Deficit enzimatici ereditari del ciclo dell'urea
- Deficit enzimatici ereditari dell'ossidazione degli acidi grassi

## ▶ FARMACI

- Salicilati
- Ketoprofene
- Acido valproico
- Amiodarone

## ▶ MISCELLANEA

- Ischemia epatica
- Epatite D fulminante

# 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
- Gastroplastica
- Deviazione bilio-pancreatica

## ▶ **FARMACI**

- Amiodarone
- Perexillina
- Corticosteroidi
- Metotrexate
- Estrogeni
- FANS
- Tamoxifene
- Farmaci antitubercolari

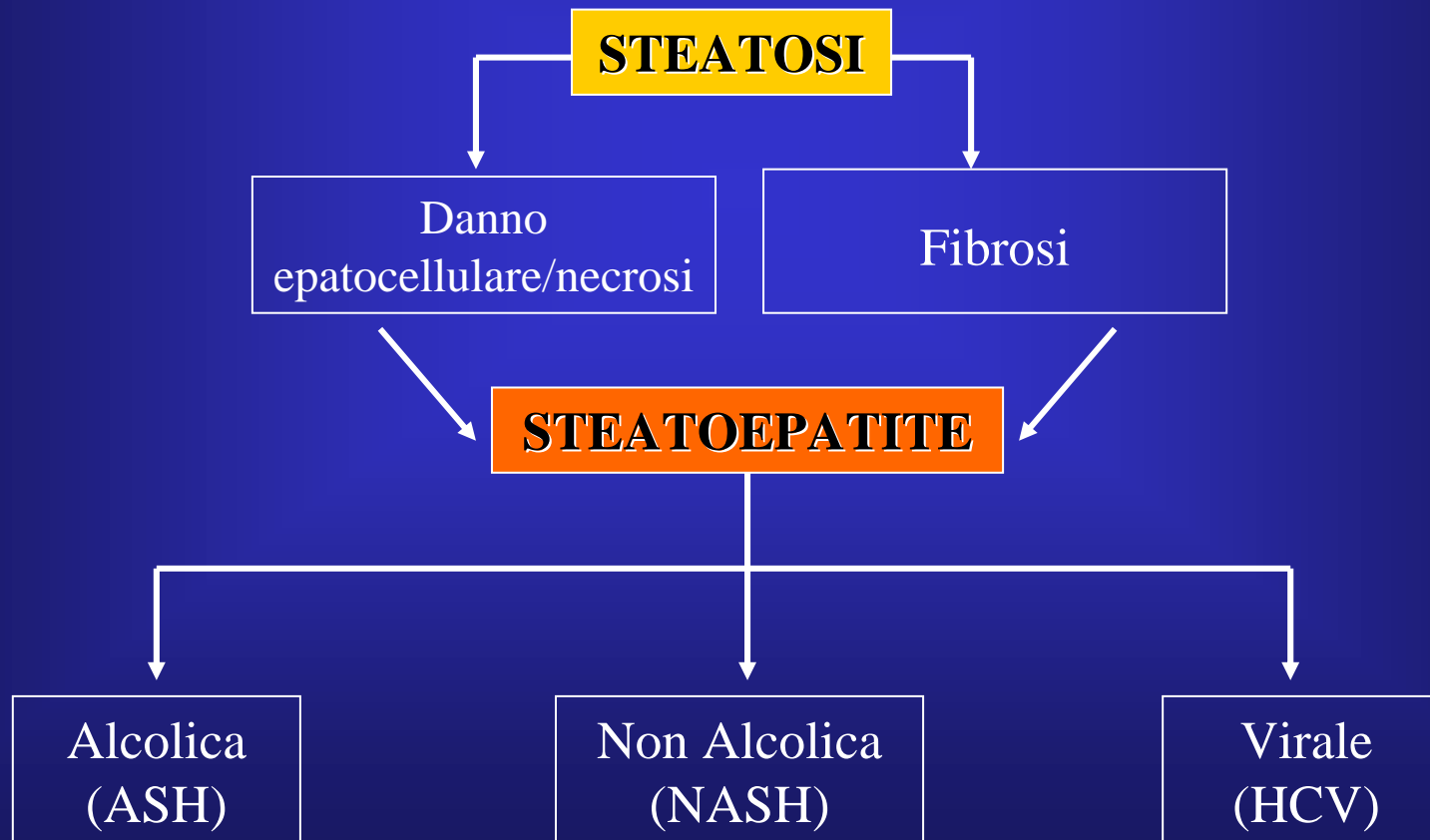
## ▶ **MISCELLANEA**

- Epatite cronica da HCV
- Morbo di Wilson
- Epatiti autoimmuni
- Epatite da citomegalovirus

# ASPETTI ISTOLOGICI E FATTORI EZIOPATOGENETICI DELLE EPATOPATIE STEATOSICHE

Accumulo intraepatocitario di lipidi > 5%

- Macrovescicolare
- Misto (macro – microvescicolare)





## **N.A.F.L.D.**

### ***(NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE)***

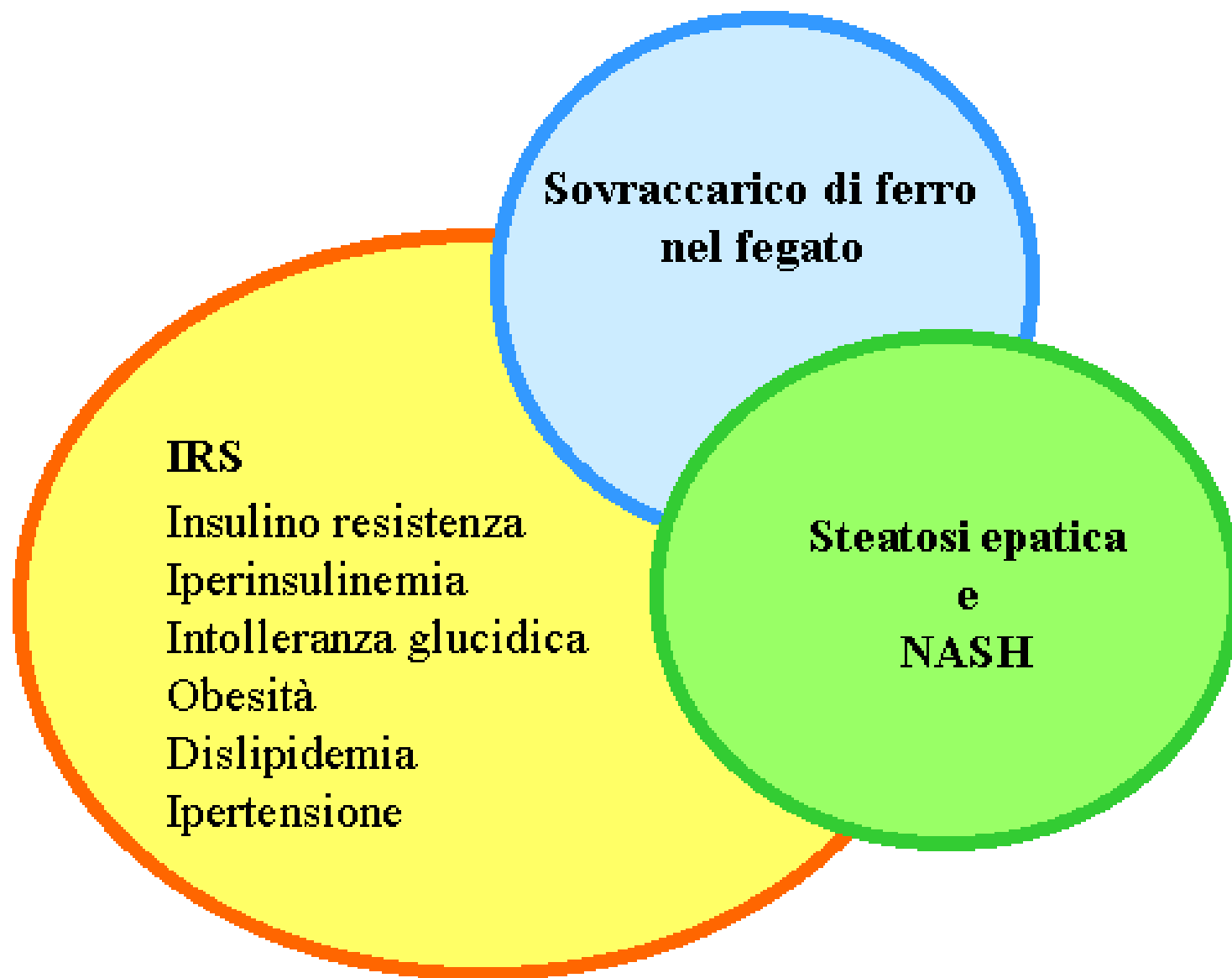
Condizione non sempre benigna poiché in un certo numero di casi si associa a necrosi e infiammazione (***NASH: Non Alcoholic Steato Hepatitis***) con capacità di progressione.

# CLASSIFICAZIONE DELLA N.A.S.H.

PRIMARIA	SECONDARIA		
	Farmaci	Interventi chirurgici	Altro
<b>Condizioni associate ad insulino resistenza:</b>			
•DIABETE MELLITO	• Corticosteroidi	• Gastroplessi	• A- $\beta$ -lipoprot. • Ipo- $\beta$ -lipoprot.
•OBESITA'	• Estrogeni di sintesi	• Bypass digiuno-ileale	• M. Weber-Christian
•DISLIPIDEMIA	• Amiodarone	• Estese resezioni ileali	• NPT
	• Nifedipina	• Deviazione biliopancreatica	• Tossici ambientali • Diverticolosi

Appare in aumento il numero di pazienti con NASH PRIMARIA che non è associata alle cause tradizionalmente riconosciute di steatosi.

# Associazione tra **Sindrome dell'insulino resistenza (IRS)** e alterazioni epatiche



STEATOSI

↑ FFA

*Insulino resistenza:*

- resistenza alla Leptina
- obesità
- ipertrigliceridemia
- ↓ funzione VLDL

STEATOEPATITE

PREDISPOSIZIONE GENETICA  
↑ CYP 2E1/CYP 3A4  
Polimorfismo del recettore PPAR  $\alpha$

STRESS OSSIDATIVO / PEROSSIDAZIONE LIPIDICA

↓ Glutazione, Colina

- ↓ ATP sintesi
- ↑ UCP-2
- ↓  $\beta$ -ossidazione

DISFUNZIONE MITOCONDRIALE

DISFUNZIONE KUPFFER CELLS

ADATTAMENTO EPATOCOTI

- ↑ effetto endotossine
- ↑ Attività patogenetica
- Alterato profilo citochine

TGF  $\beta$  - PDGF - CTGF

Apoptosi

Flogosi

Necrosi

Cellule stellate

Fibrosi

# CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE DELLA NASH

Sesso femminile	→	60 – 83%
Età media	→	50 – 60 anni
Prevalenza	→	20% semplice – 2-3% NASH
Obesità	→	40 – 100%
Diabete Mellito tipo 2 o Intolleranza glucidica	→	20 – 75%
Dislipidemia	→	20 – 81%



# SINTOMI E SEGNI CLINICI DI NASH

## SINTOMI

## SEGNI

### COMUNI

- Assenti (48 – 100%)

- Epatomegalia

### RARI

- Vaghi disturbi addominali

- Splenomegalia

- Dolore quadrante superiore dx

- Eritema palmare

- Astenia

- *Spider naevi*

- Malessere

- Ascite

# PARAMETRI DI LABORATORIO

- ⊕ ↑ di Transaminasi (2-4X v.n.)
- ⊕  $AST/ALT < 1$  nella maggior parte dei casi
- ⊕ Fosfatasi alcalina e  $\gamma$ GT modestamente aumentate
- ⊕ Ipertrigliceridemia, Ipercolesterolemia Tot. e/o ↓ HDL
- ⊕ Sierologia negativa per marcatori virali ed autoimmunitari
- ⊕ ↑ Ferritina sierica
- ⊕ ANA < 1/320
- ⊕ Mutazione *Cys282Tyr* del gene HFE

# ITER DIAGNOSTICO

## *FASE 1*

**SOSPETTO  
CLINICO**

```
graph LR; A[SOSPETTO CLINICO] --> B[Paziente asintomatico o paucisintomatico]; A --> C[Epatomegalia]; A --> D[Evidenza ecografica di steatosi (Bright Liver)];
```

Paziente asintomatico o paucisintomatico

Epatomegalia

Evidenza ecografica di steatosi

*(Bright Liver)*

# STEATOSI EPATICA : *Bright Liver*



# ITER DIAGNOSTICO

## *FASE 2*

*Abuso di alcool* (anamnesi e/o laboratorio)

**DIAGNOSI  
DIFFERENZIALE**

**ESCLUSIONE**

*Altre cause di epatopatie:*

Virali, Metaboliche e da accumulo,  
Farmacologiche, Carenze enzimatiche,  
Autoimmunitarie, Gastrointestinali,  
Professionali.



# ITER DIAGNOSTICO

*FASE 3*



**CONFERMA DIAGNOSTICA**

BIOPSIA EPATICA ECO-GUIDATA

# **RUOLO DELLA BIOPSIA EPATICA NELLA *N.A.F.L.D.***

## **A FAVORE**

- Esclude altre cause di malattia epatica
- Distingue la steatosi dalla NASH
- Stima la prognosi (in relazione alla fibrosi)
- Valuta la progressione di malattia

## **CONTRO**

- Prognosi generalmente buona
- Mancanza di una terapia specifica
- Rischio e costi associati alla biopsia

# CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE DELLA N.A.S.H.

SPETTRO	STEATOSI → STEATOEPATITE → STEATOEPATITE CON FIBROSI → CIRROSI
<b>Steatosi</b>	Macrovescicolare; da lieve a severa; Zona 3 <i>in primis</i>
<b>Steatoepatite</b>	<i>Infiammazione</i> : solitamente lieve, lobulare, infiltrato misto (mononucleato e neutrofilo)
	<i>Degenerazione epatocitaria</i> : balloniforme, corpi di Mallory
<b>Fibrosi</b>	Inizialmente pericellulare, secondariamente “ <i>a ponte</i> ”
<b>Cirrosi</b>	In più del 20% dopo 10 anni

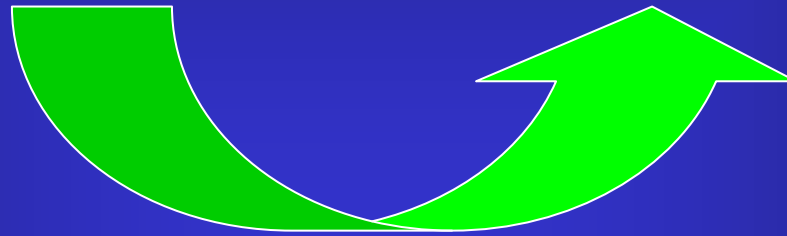
# CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE

## EPATITE ALCOLICA vs N.A.S.H. (%)

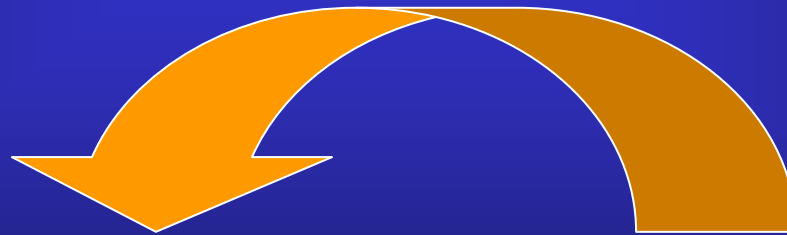
	Epatite alcolica	N.A.S.H.
Steatosi (severa)	15	65
Epatite lobulare	85	54
Fibrosi periportale	33	0
Corpi di Mallory (severità)	16	3
Vacuolizzazione nucleare	7	76
Proliferazione dotti biliari	96	53
Fibrosi / Cirrosi	63	38

# STORIA NATURALE

< 40 anni → STEATOSI



ETA'



> 40 anni → STEATOEPATITE



# STORIA NATURALE

4% MIGLIORAMENTO ISTOLOGICO

50% QUADRO INVARIATO

46% PROGRESSIONE DEL DANNO

27% ↑ FIBROSI

19% CIRROSI

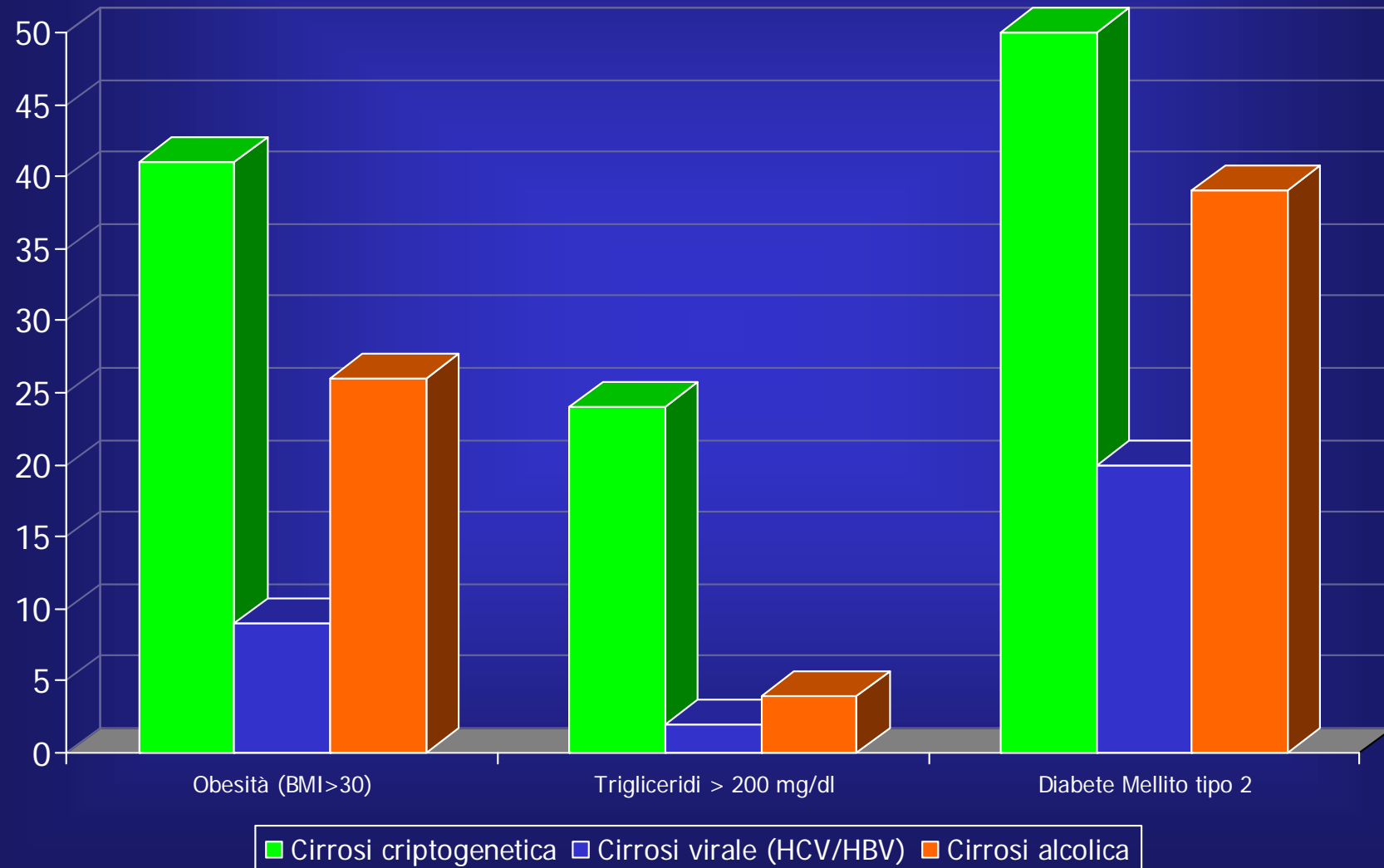


HCC

# FATTORI DI RISCHIO

- ⊗ **Età avanzata**
- ⊗ **Obesità**
- ⊗ **Diabete Mellito**
- ⊗ **Indici di flogosi aumentati**
- ⊗ **Ipertensione**
- ⊗ **AST/ALT > 1**
- ⊗ **Ferro**
- ⊗ **Grado di steatosi, ↑ acidi grassi liberi**
- ⊗ **Trigliceridi > 1.7 mmol/L**
- ⊗ **ALT > 2 volte v. n.**

# PREVALENZA DI OBESITÀ, IPERTRIGLICERIDEMIA E DIABETE MELLITO TIPO 2 IN PAZIENTI CON H.C.C. SU CIRROSI SUDDIVISA SECONDO L'EZIOLOGIA



# **POTENZIALI TRATTAMENTI DELLA N.A.S.H.**

- ⊕ **Moderato e stabile calo ponderale**
- ⊕ **Controllo metabolico del diabete e della dislipidemia**
- ⊕ **Acido Ursodesossicolico**
- ⊕ **Gemfibrozil e Clofibrato**
- ⊕ **Metformina**
- ⊕ **Betaina**
- ⊕ **Vitamina E**
- ⊕ **Derivazioni tiazolidinedioni**

# **TRATTAMENTO DELLA CIRROSI AVANZATA SECONDARIA A N.A.S.H.:**

## **TRAPIANTO DI FEGATO (O.L.T.)**

- 33% ricomparsa di N.A.S.H. post OLT
- 12.5% progressione in cirrosi entro 1 anno