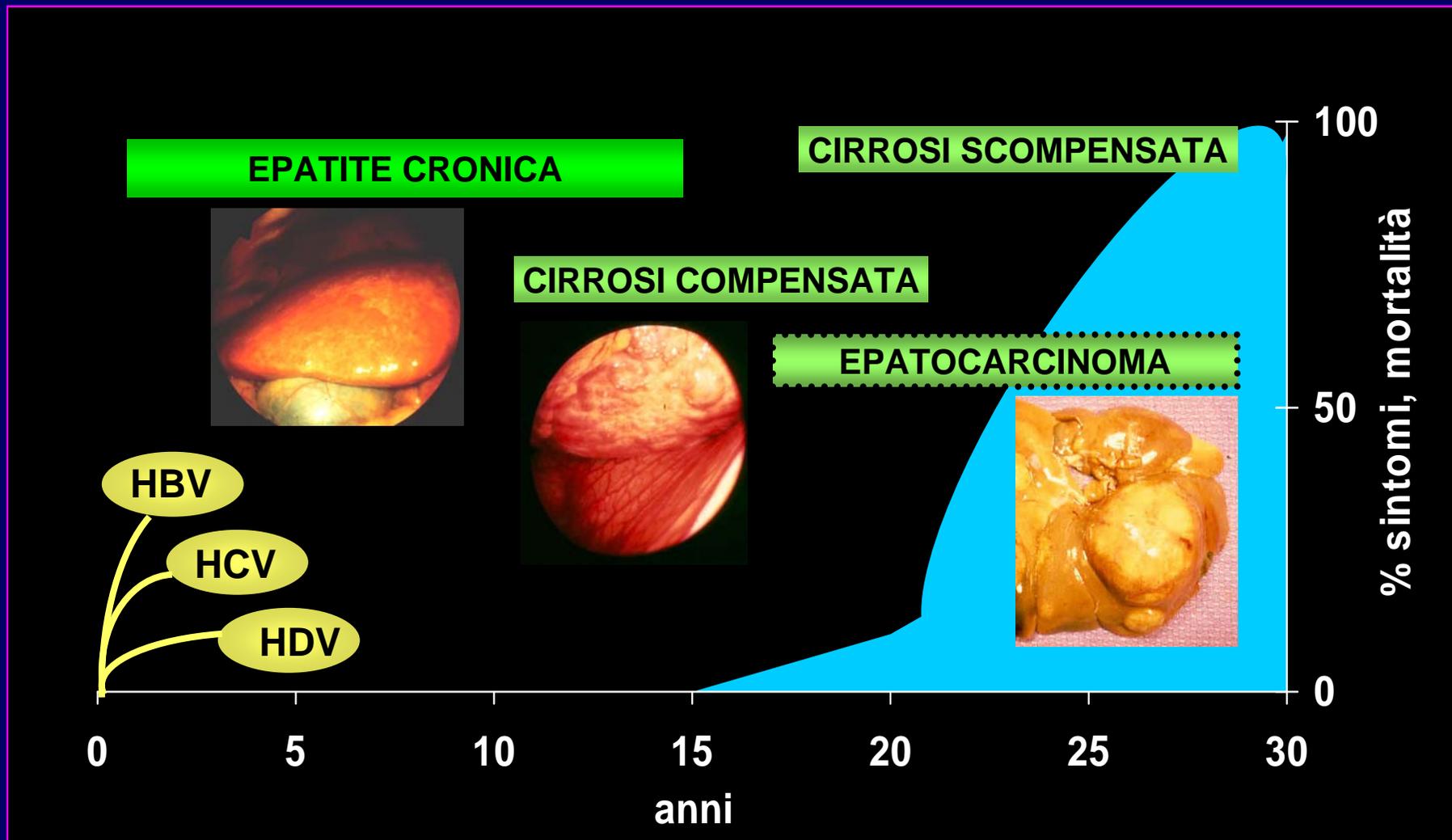
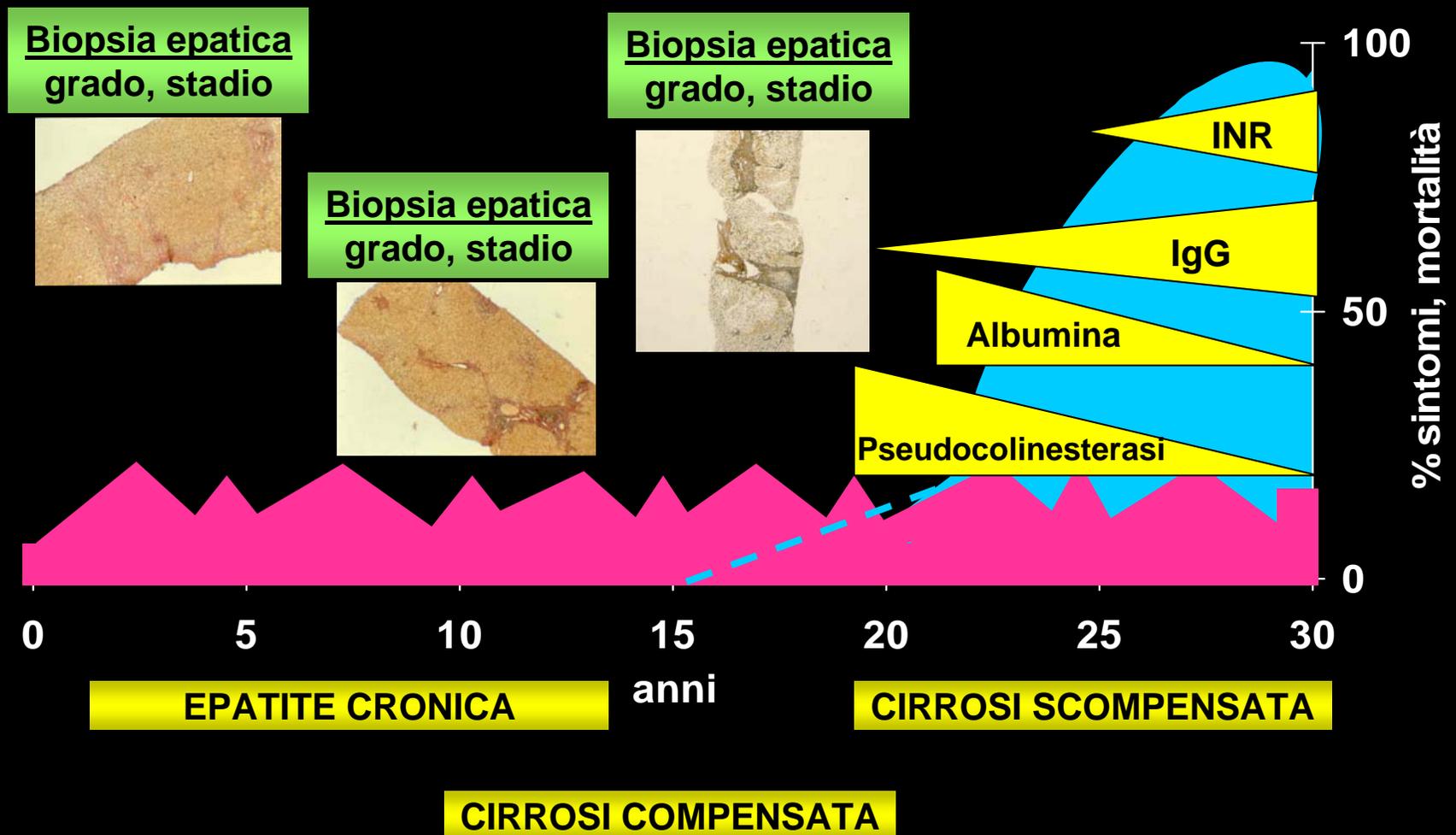


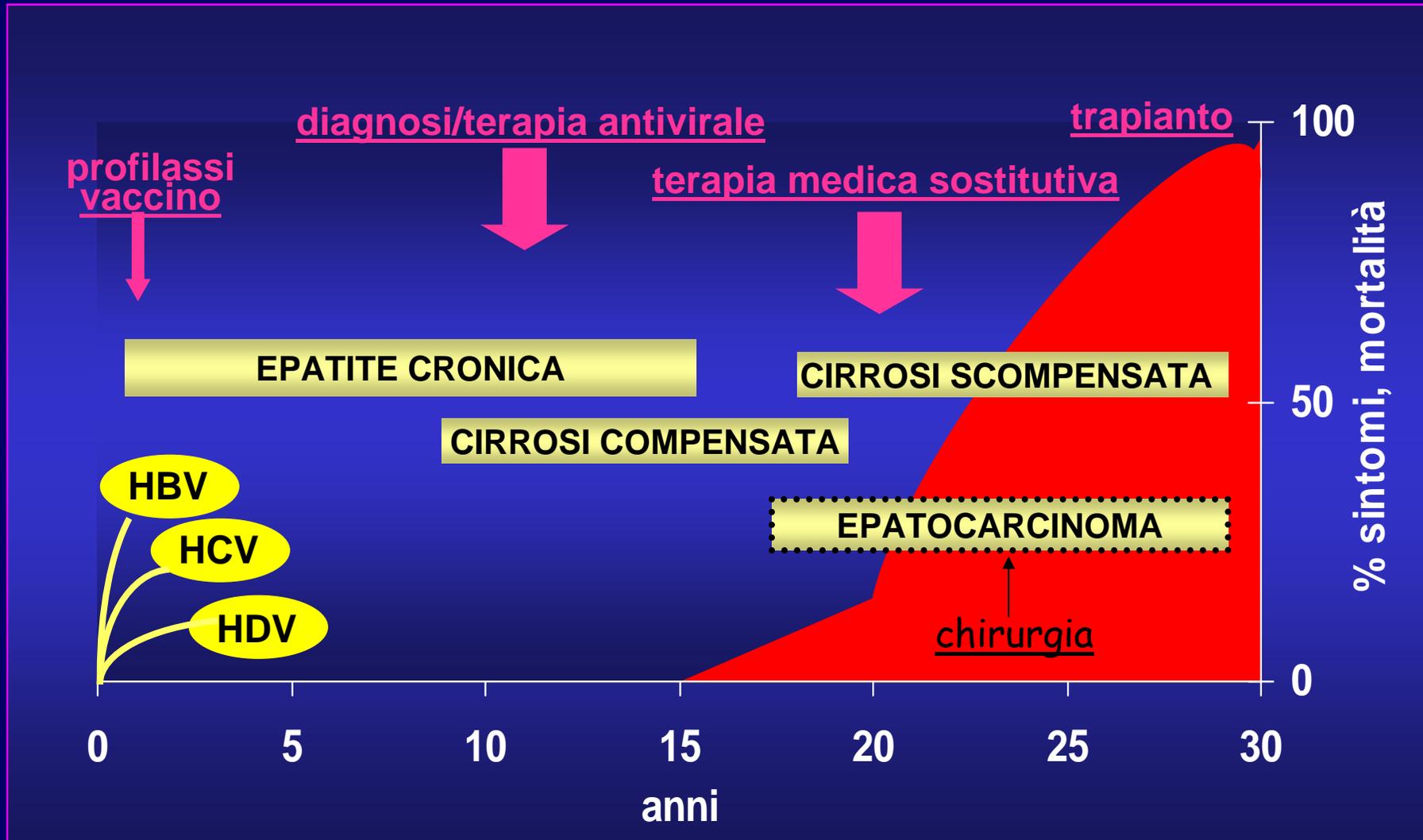
EPATITE CRONICA : STORIA NATURALE



EPATITE CRONICA: DIAGNOSI



EPATITE CRONICA VIRALE: INTERVENTI



Epatite cronica

Presentazione clinica

- 1) Alterazioni di esami bioumorali collegati con la funzione epatica
> ALT, AST, GGT, F. Alk, gamma globuline, INR
< piastrine
- 2) Segni fisici di epatopatia
ittero, ascite, epatomegalia, splenomegalia
- 3) Positività per HBsAg o anti-HCV
- 4) Anomalie in corso di indagini ecografiche/radiologiche dell'addome;
focalità epatiche, colelitiasi, cirrosi macronodulare
- 5) Segni costituzionali aspecifici;
astenia, febbricola, dimagrimento
- 6) Screening (nell'ambito familiare, lavorativo, etc)
Alterazioni degli enzimi epatici e/o positività per HBsAg/anti-HCV

ANAMNESI/ESAME FISICO

Anamnesi

- consumo di alcool
- assunzione di farmaci
- uso di stupefacenti, comportamenti e promiscuità sessuale
- epatopatie precedenti
- familiarità
- comorbilità:
 - diabete
 - dislipidemia
- esposizione professionale
- immunocompromissione
- convivenza con portatori di HBV/HCV
- immigranti, bambini adottati da aree iperendemiche

N.B: IL DOLORE NON E' SEGNO DI EPATITE CRONICA (PATOLOGIA BILIARE, NEOPLASTICA, EXTRAEPATICA?)

Esame fisico di solito non significativo

Att.: spider arteriosi, discromie bunastre arti inferiori, ginecomastia, ipogonadismo

Presentazione clinica



ANAMNESI/ESAME FISICO

ESAMI EZIOLOGICI DI
PRIMA LINEA

causa dell'epatopatia

ESAMI FUNZIONALI

entità dell'epatopatia

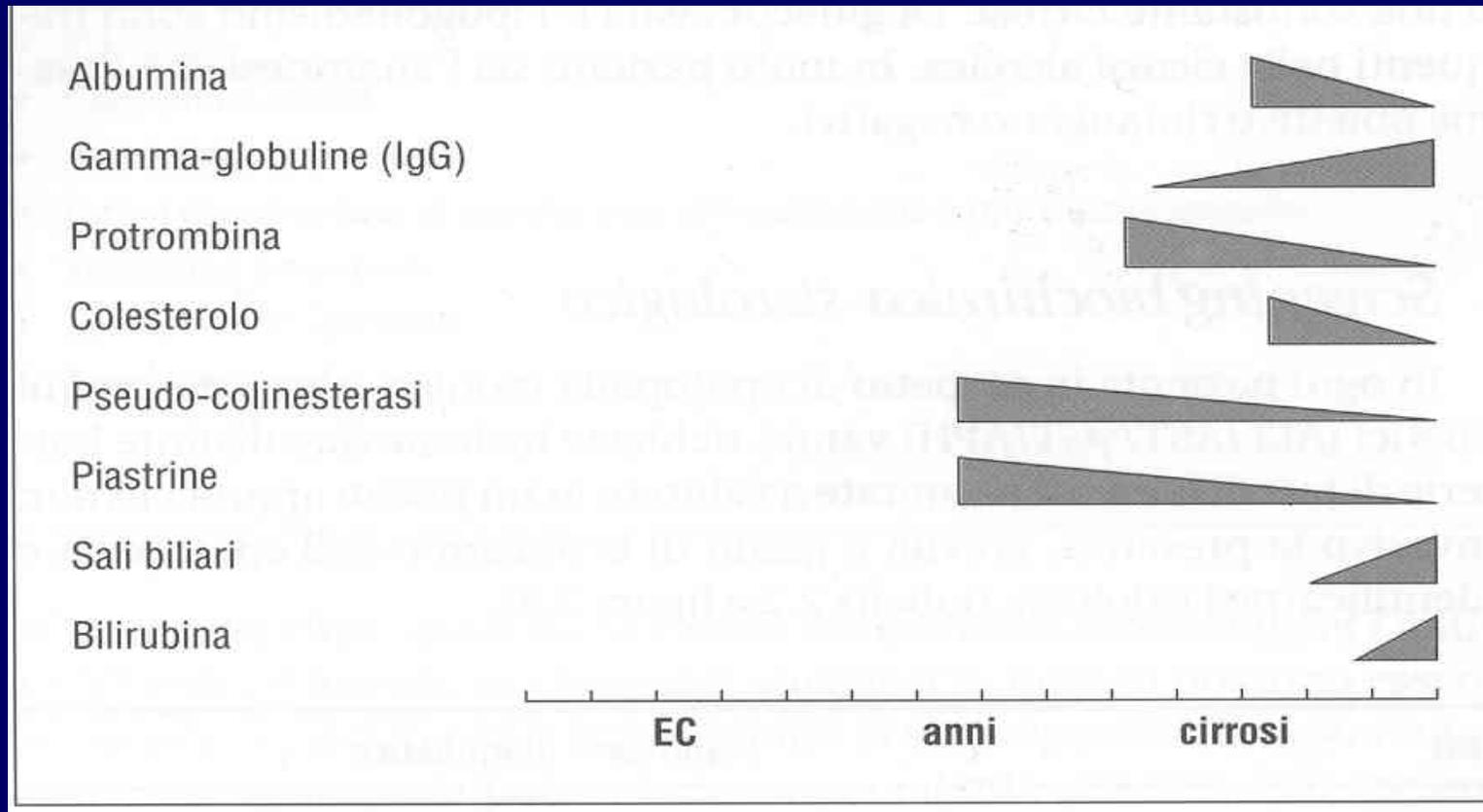
ECOGRAFIA

TEST EZIOLOGICI DI PRIMA LINEA

COSTO LIMITATO/INCIDENZA FREQUENTE

Test	Significato diagnostico
Glicemia Colesterolemia Trigliceridi	Steatosi, steatoepatite
HBsAg Anti-HCV	Infezione da HBV Infezione da HCV
Ferritinemia	Emocromatosi
Ceruloplasminemia	Malattia di Wilson
Anticorpo antiendomiso	Celiachia

ESAMI FUNZIONALI



Test atti a valutare la funzione epatica. Variazioni col progredire dell'epatite cronica verso la cirrosi

ECOGRAFIA

- non significativa nella maggior parte delle epatiti croniche
- conferma steatosi
- esclude lesioni focali, neoplastiche, biliari

Presentazione clinica



ANAMNESI/ESAME
FISICO

ESAMI EZIOLOGICI DI
PRIMA LINEA

causa dell'epatopatia

ESAMI FUNZIONALI

entità dell'epatopatia

ESAMI EZIOLOGICI DI
SECONDA LINEA

causa dell'epatopatia

ECOGRAFIA

TEST EZIOLOGICI DI SECONDA LINEA

costo elevato/incidenza bassa

Test	Significato diagnostico
<ul style="list-style-type: none">– Autoanticorpi<ul style="list-style-type: none">• antinucleo (ANA)• antimuscolo liscio (SMA)• antimicrosomi epatici e renali (LKM)• antimitocondrio (AMA)	<p>Epatite autoimmune tipo 1</p> <p>Epatite autoimmune tipo 2</p> <p>Cirrosi biliare primitiva</p>
<ul style="list-style-type: none">– Ormoni tiroidei (FT3, FT4, TSH)– Creatinfosfochinasi (CPK)– α1-antitripsina	<p>Distiroidismo</p> <p>Malattia muscolare</p> <p>Deficit di α1-antitripsina</p>

Presentazione clinica

ANAMNESI/
ESAME FISICO

ESAMI EZIOLOGICI DI
PRIMA LINEA

causa dell'epatopatia

ESAMI FUNZIONALI

entità dell'epatopatia

ESAMI EZIOLOGICI DI
SECONDA LINEA

causa dell'epatopatia

ECOGRAFIA

ESAMI COMPLEMENTARI

ESAMI COMPLEMENTARI

UNA VOLTA ACCERTATA L'EZIOLOGIA

EZIOLOGIA

HBsAg ⊕
(HBV)

Anti-HCV ⊕
(HCV)

Ferritinemia ↑
(possibile
accumulo di ferro)

Ceruloplasmina ↓

Antiendomiso ⊕

ESAMI COMPLEMENTARI

- HBeAg/anti-HBe
- HBV-DNA quantitativo

HCV-RNA qualitativo, se ⊕
↓genotipo virale

% saturazione transferrina

Test genetici per emocromatosi
(C 282 Y // H 63 D)

Cupremia

Cupruria

Duodenoscopia con prelievo bioptico

Presentazione clinica

ANAMNESI/ESAME FISICO

TEST EZIOLOGICI DI
PRIMA LINEA

TEST EZIOLOGICI DI
SECONDA LINEA

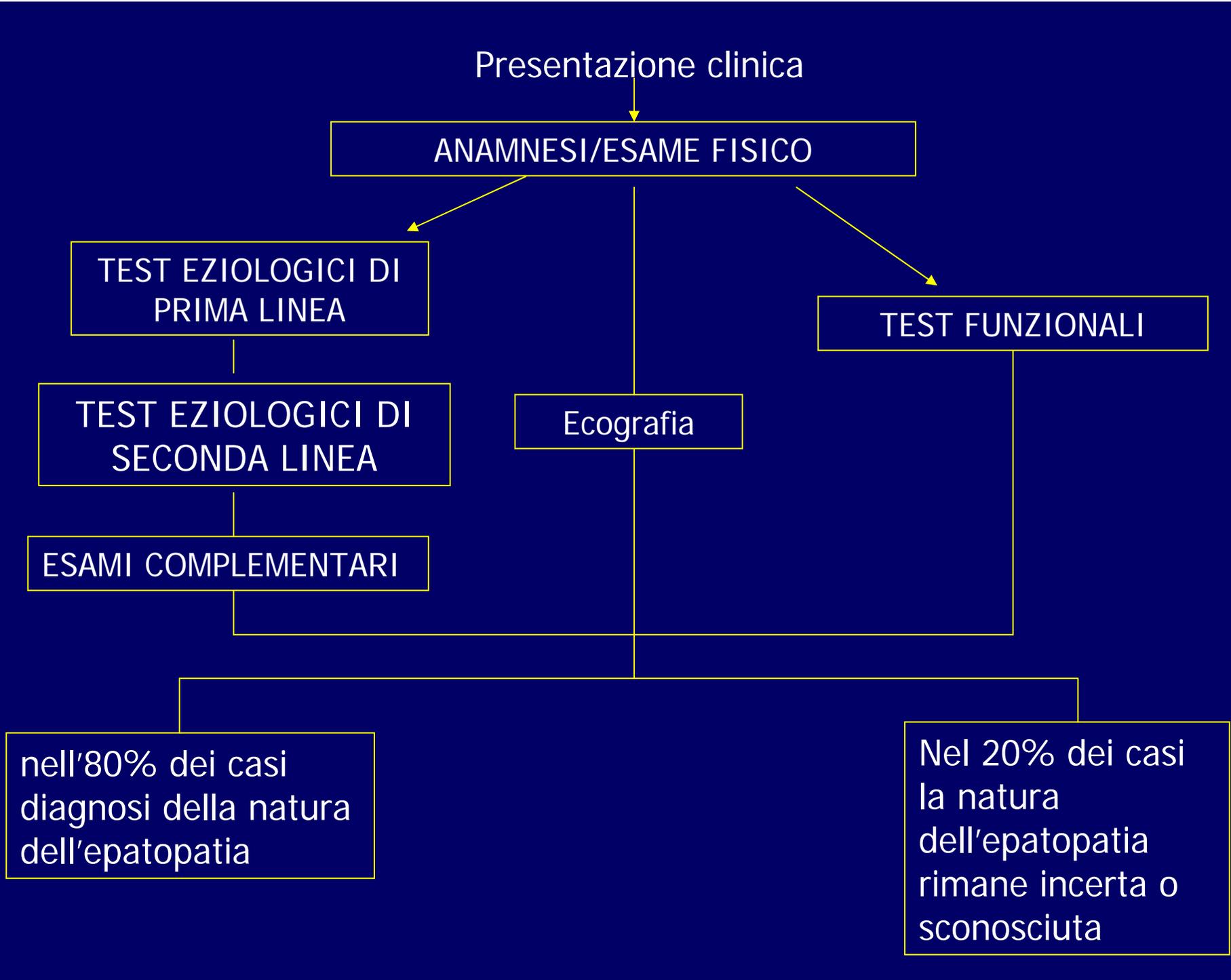
ESAMI COMPLEMENTARI

TEST FUNZIONALI

Ecografia

nell'80% dei casi
diagnosi della natura
dell'epatopatia

Nel 20% dei casi
la natura
dell'epatopatia
rimane incerta o
sconosciuta



ITER DIAGNOSTICO

80% dei casi,
epatopatia di
causa nota



Grading,
staging

20% dei casi,
diagnosi
incerta o
sconosciuta



colestasi
AMA neg:
TAC, RNM



Accertamento
della natura

**BIOPSIA
EPATICA**



ITER DIAGNOSTICO

80% dei casi,
epatopatia di
causa nota



Grading,
staging

20% dei casi,
diagnosi
incerta o
sconosciuta



colestasi
AMA neg:
TAC, RNM



Accertamento
della natura

BIOPSIA
EPATICA



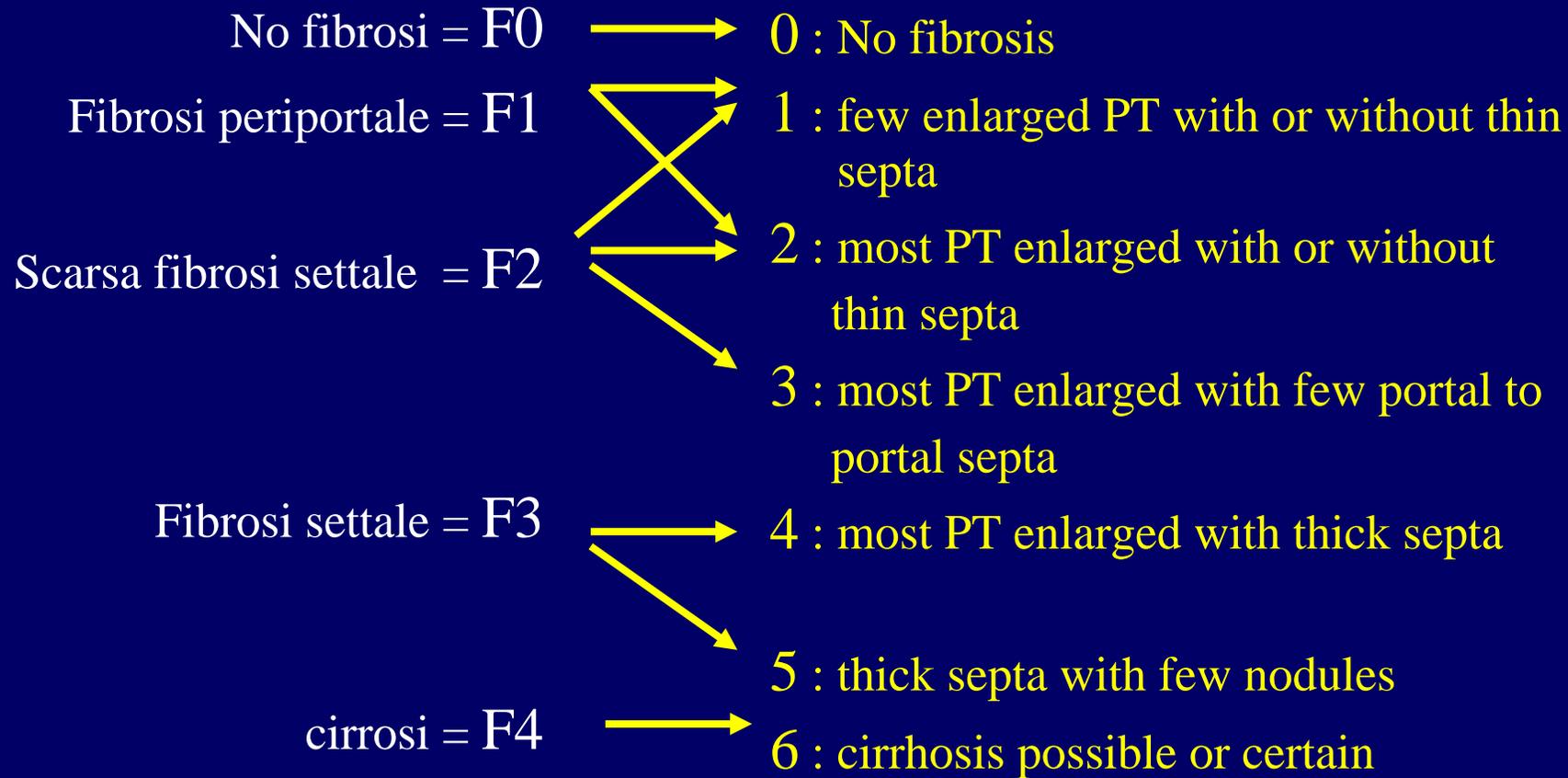
TERAPIA



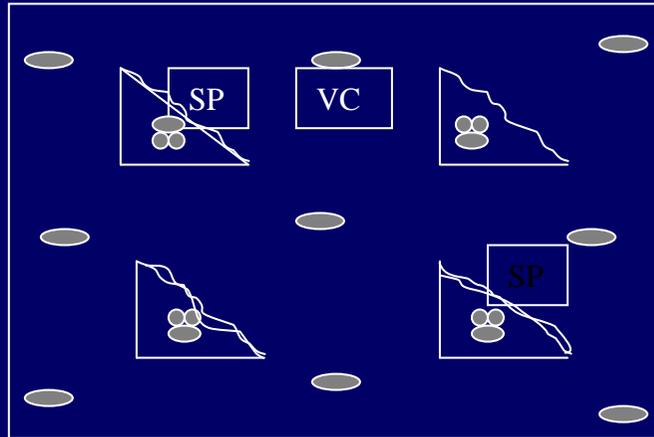
Fibrosi: severita'

METAVIR

Ishak

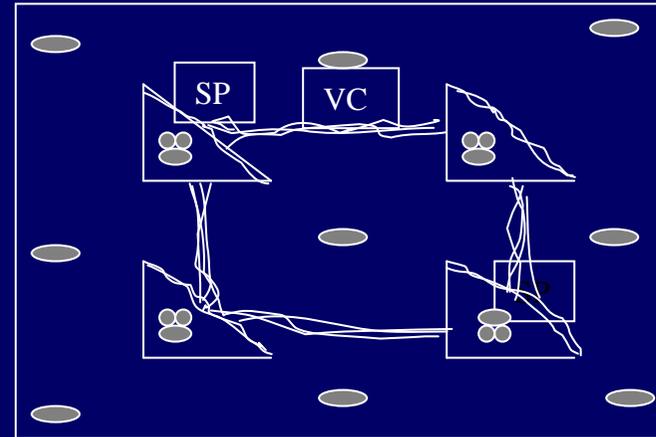


Score di valutazione della fibrosi sec. METAVIR (Bedossa, 1996)



F1: fibrosi portale senza setti

4-6 anni

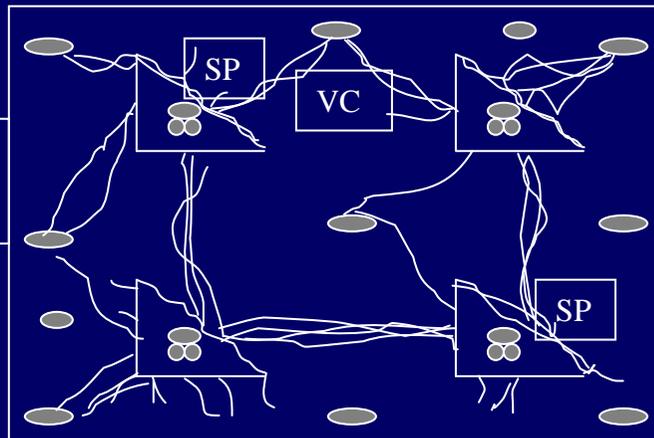


F2: fibrosi periportale con o senza setti

10-15
anni

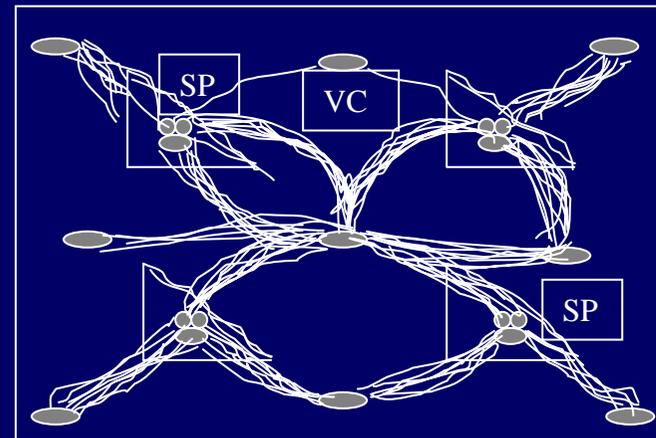


10-15
anni



F3: numerosi setti senza cirrosi

4-6 anni



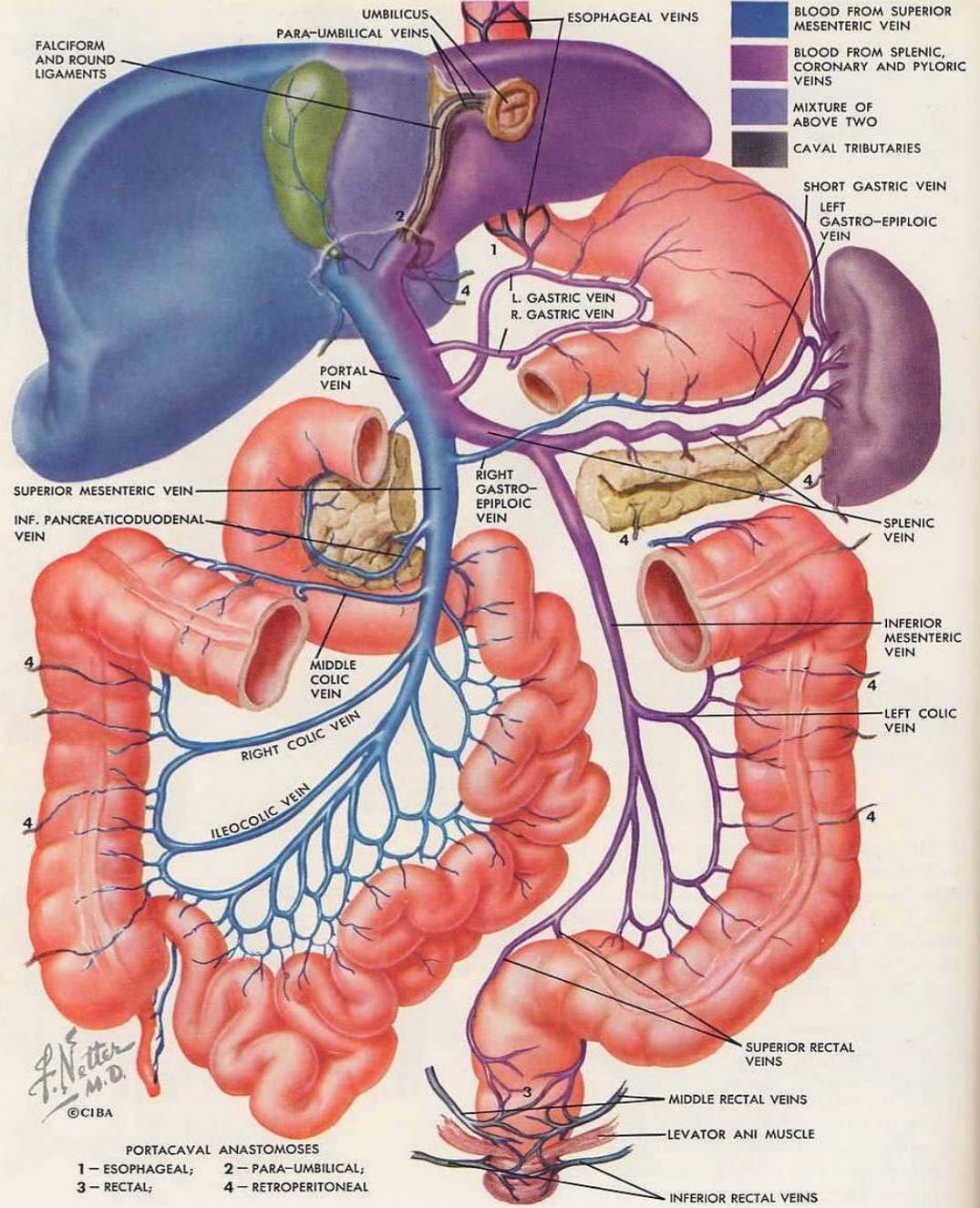
F4: cirrosi epatica

Definizione di Cirrosi

- La cirrosi è, dal punto di vista anatomo-patologico, un processo diffuso del fegato caratterizzato da:
 - Fibrosi
 - rigenerazione nodulare
- Entrambe queste alterazioni distinguono la cirrosi:
 - dalla fibrosi epatica congenita o acquisita (dove manca la rigenerazione nodulare)
 - dalla iperplasia nodulare rigenerativa (dov'è presente la rigenerazione nodulare ma manca la fibrosi).
- La coartazione fibrotica delle strutture vascolari è il primum movens dell'ipertensione portale
- La progressiva citolisi legata all'attività della malattia di base porta alla riduzione della massa epatica funzionante, e rappresenta la base fisiopatologica delle alterazioni biochimiche che si realizzano in corso di cirrosi epatica

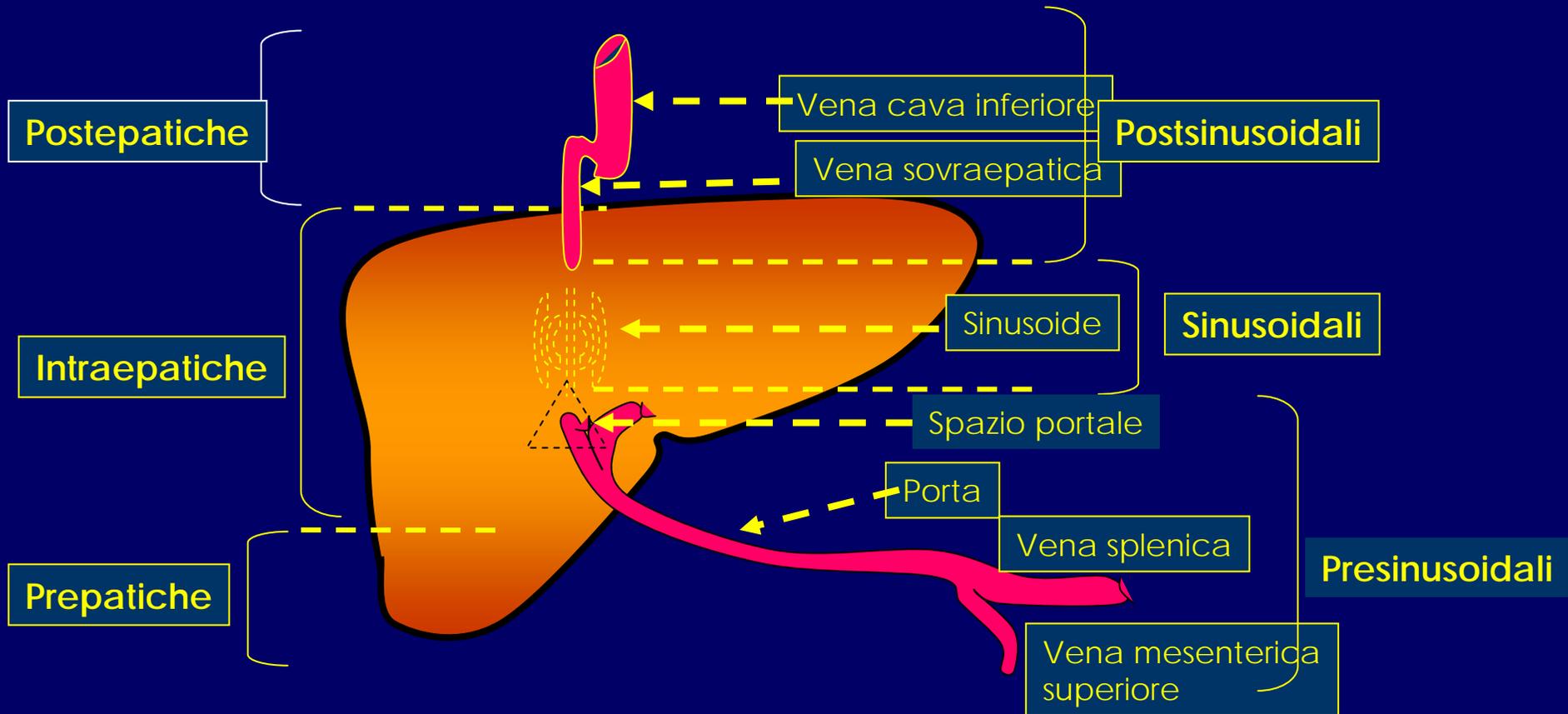
Conseguenze

- **Relative all'ipertensione portale**
 - sviluppo di varici esofagee e gastriche
- **Relative alla progressiva diminuzione della massa funzionante:**
 - **Progressiva diminuzione di:**
 - Albumina
 - Tempo di protrombina
 - **Crescente difficoltà:**
 - cromoescritrice (progressivo aumento della bilirubina)
 - detossificante (aumento dell'ammoniemia)
- **Relative ad entrambe:**
 - ascite
 - encefalopatia epatica



F. Netter M.D.
©CIBA

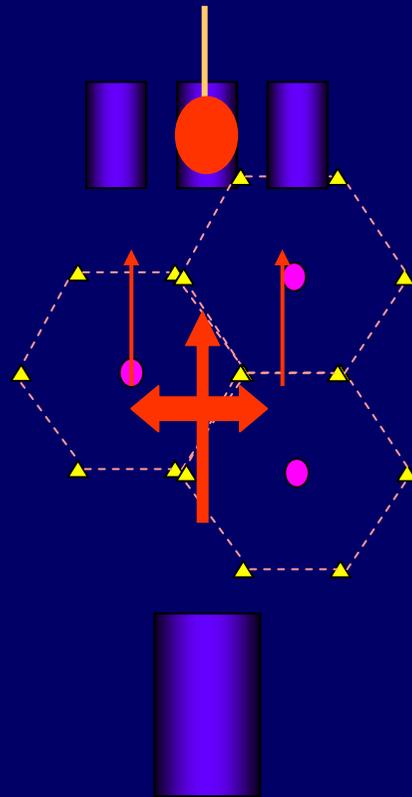
Classificazione delle Cause di Ipertensione Portale



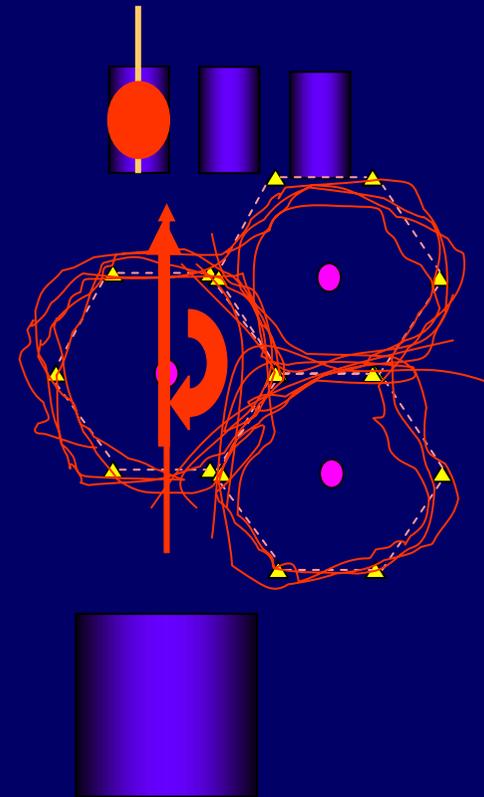
Definizione

- **La circolazione portale è tra due letti capillari**
- L'apporto ematico al fegato:
 - $\approx 75\%$ di derivazione portale e $\approx 25\%$ arterioso.
- La pressione venosa portale può essere misurata:
 - direttamente per puntura transepatica della porta
 - indirettamente mediante cateterizzazione delle vene sovraepatiche e misurazione del gradiente pressorio venoso del fegato (HVPG) con tecnica della misurazione della pressione venosa bloccata.
- L'ipertensione portale clinicamente significativa è definita come un HVPG $>$ a 8 - 10 mm/Hg
- La presenza di varici esofagee o gastriche, e/o di ascite presuppone ipertensione portale

Misurazione dell'Hepatic Vein Pressure Gradient (HVPG): razionale

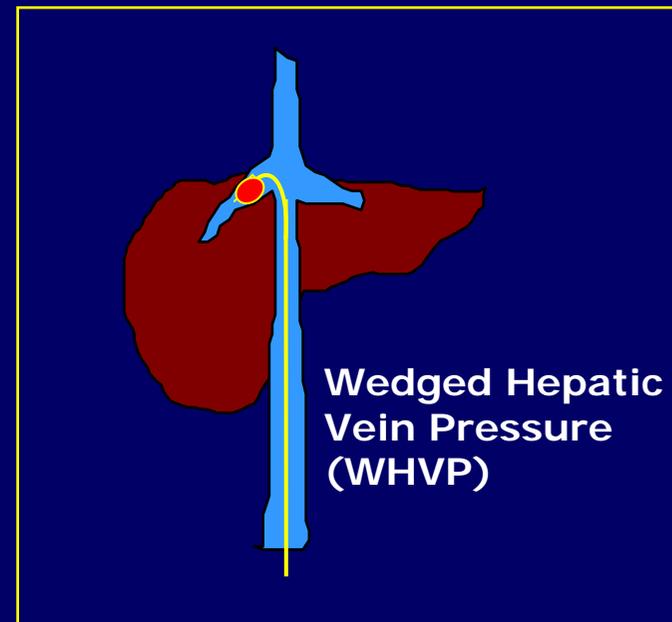
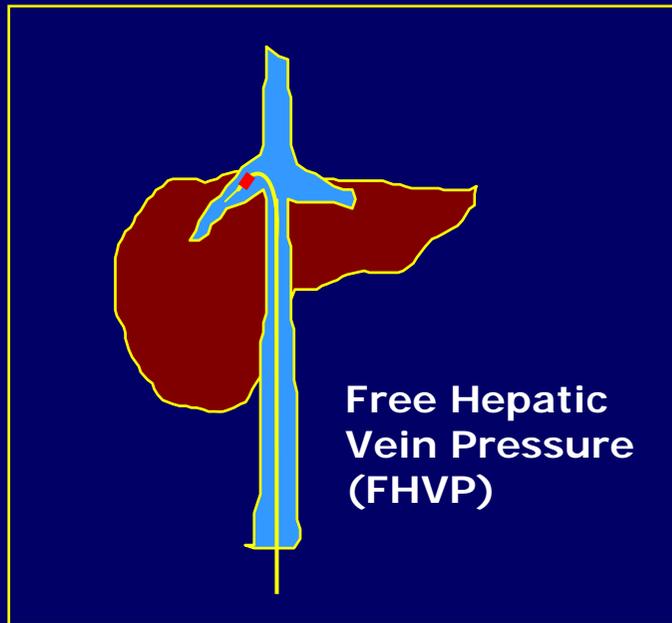


Fegato normale



Fegato cirrotico

Misurazione dell'Hepatic Vein Pressure Gradient (HVPG)



$HVPG = WHVP - FHVP$ Valori normali: 3-5 mmHg

Ipertensione Portale: Basi fisiopatologiche

Legge di Ohm:

$$\Delta P = Q \times R$$

ΔP = variazioni pressorie lungo un vaso

Q = flusso

R = resistenza

Legge di Poiseuille:

$$R = 8nL / \pi r^4$$

R = resistenza

n = coefficiente di viscosità

r = raggio del vaso

I pertensione Portale: Basi fisiopatologiche

- Definizione:

aumento della pressione nel distretto portale al di sopra dei 5 mmHg

- Valori Soglia :

- ≥ 8 mmHg : per sviluppo di ascite
- ≥ 10 mmHg : per sviluppo di varici esofagee
- ≥ 12 mmHg : per emorragia da rottura di varici esofagee

Ruolo dei sinusoidi

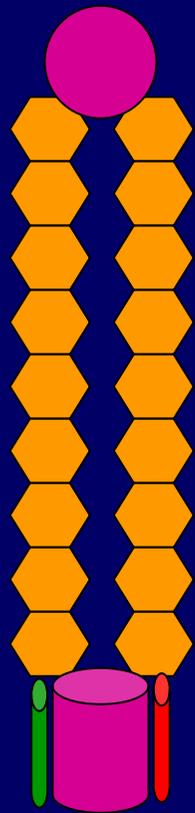
- Nel soggetto normale le resistenze portali sono determinate dalla pressione sinusoidale che è regolata dal tono muscolare (m. liscio) dei vasi pre e postsinusoidali
- i sinusoidi epatici permettono un'elevata capacitanza circolatoria epatica, per cui la pressione aumenta solo lievemente per ampie variazioni di flusso e di volume ematico.

Fisiopatologia dell'ipertensione portale

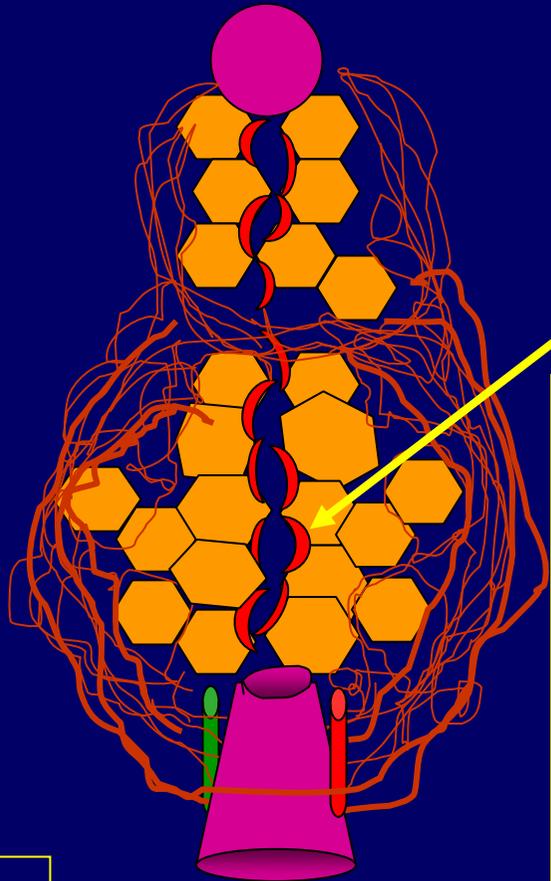
Ipertensione portale



Aumento Delle Resistenze Strutturali



Fegato normale



Cirrosi

↑ Resistenze meccaniche intraepatiche

Capillarizzazione dei sinusoidi

Deposizione di collagene nello spazio di Disse

'Ballooning' degli epatociti

Granulomi perisinusoidali (Schistosomiasi)

Lesioni fibroocclusive delle venule epatiche

Compressione delle venule epatiche da parte

di noduli di rigenerazione

Fisiopatologia dell'ipertensione portale

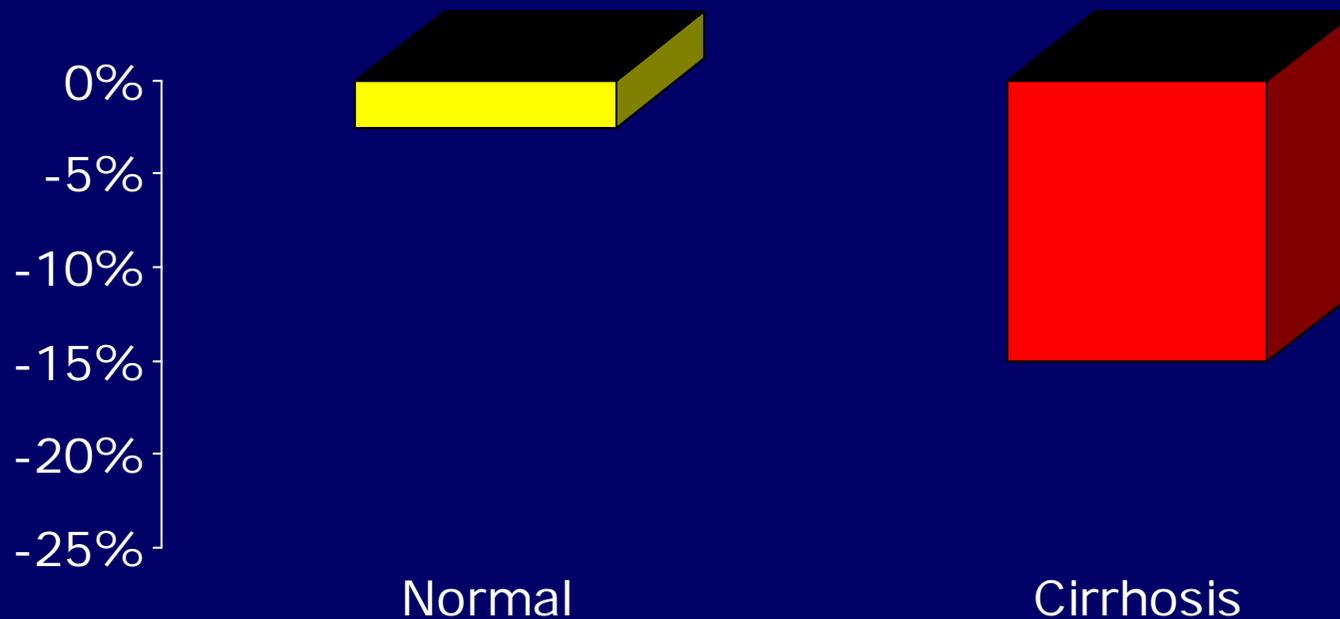
Portal Hypertension



- Fibrogenesis
- Regeneration
- Thrombosis ?

Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic liver by vasodilators

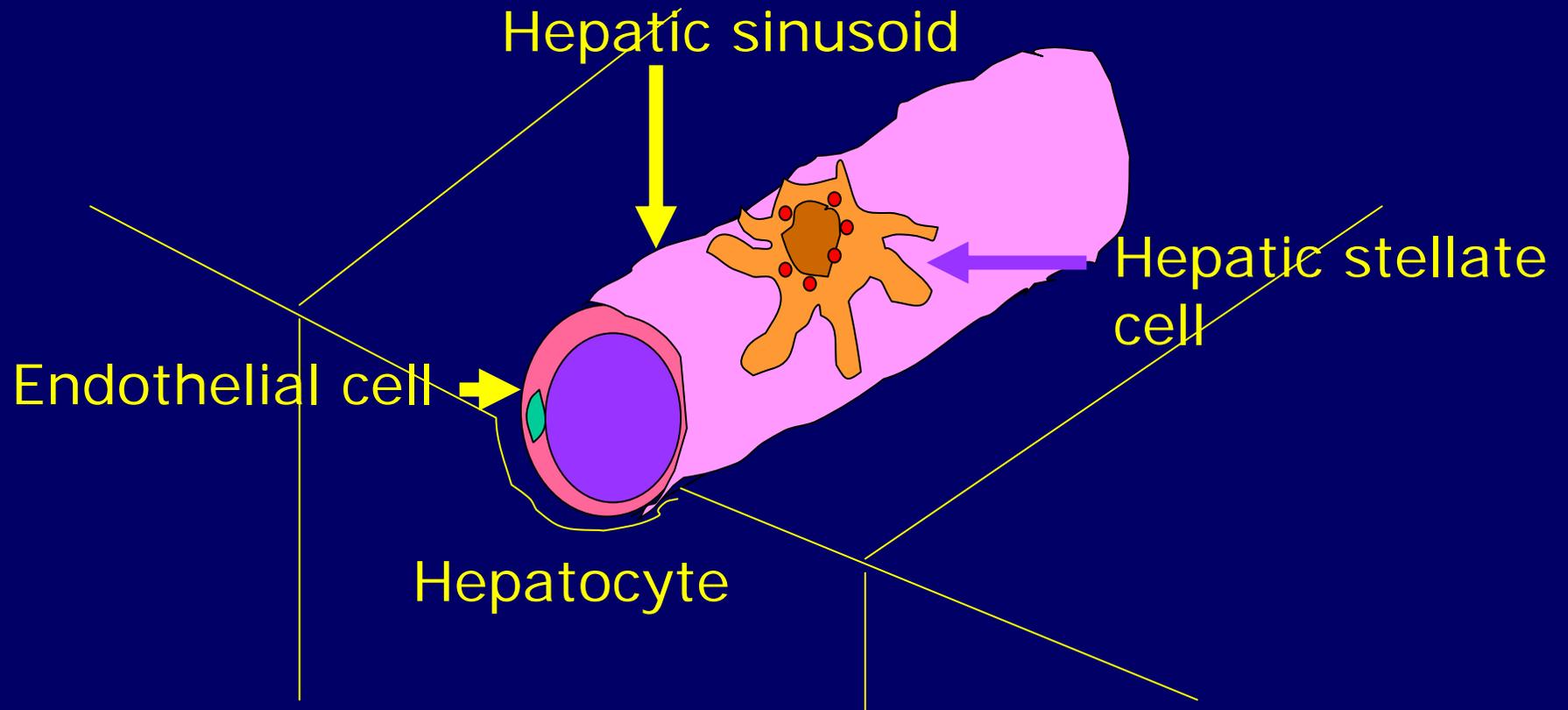
Changes of perfusion pressure following nitroprusside infusion



Hepatic Stellate Cells (HSC)

- fegato normale: coinvolte nel turnover della matrice extracellulare
- During liver injury: HSC undergo 'activation' from the storing phenotype to the 'myofibroblast-like' phenotype, via an intermediate stage defined as 'transitional cell'. These changes are potentially reversible, but reiteration of liver tissue damage leads to perpetuation of HSC activation

Hepatic Stellate Cells (HSC)



Hepatic Stellate Cells (HSC)

- The main functional changes occurring during HSC activation are:
 - ↑ synthesis of extracellular matrix
 - ↑ release of growth factors and cytokines
 - ↑ cell contractility
- As a consequence, activated HSC are considered as the main connective-producing cells in the fibrotic liver. In addition, their enhanced contractile capability may have important implications in the pathogenesis of portal hypertension

Portal Hypertension

↑ Hepatic Vascular Resistance

Structural

- Fibrogenesis
- Regeneration
- Thrombosis ?

Dynamic

↑ Vascular tone

↓ Endothelial Vasodilators
(NO + others)

Agent	Contraction	Relaxation
• Endothelin-1	++++	
• Thrombin	++++	
• Angiotensin II	+++	
• Substance P	+++	
• Adenosine	+++	
• Thromboxane	+++	
• Vasopressin	++++	
• Adrenomedullin		++
• Nitric oxide		++
• Lipo-PGE1		++
• Carbon monoxide		++

Portal Hypertension

↑ Hepatic Vascular Resistance

Structural

- Fibrogenesis
- Regeneration
- Thrombosis ?

Dynamic

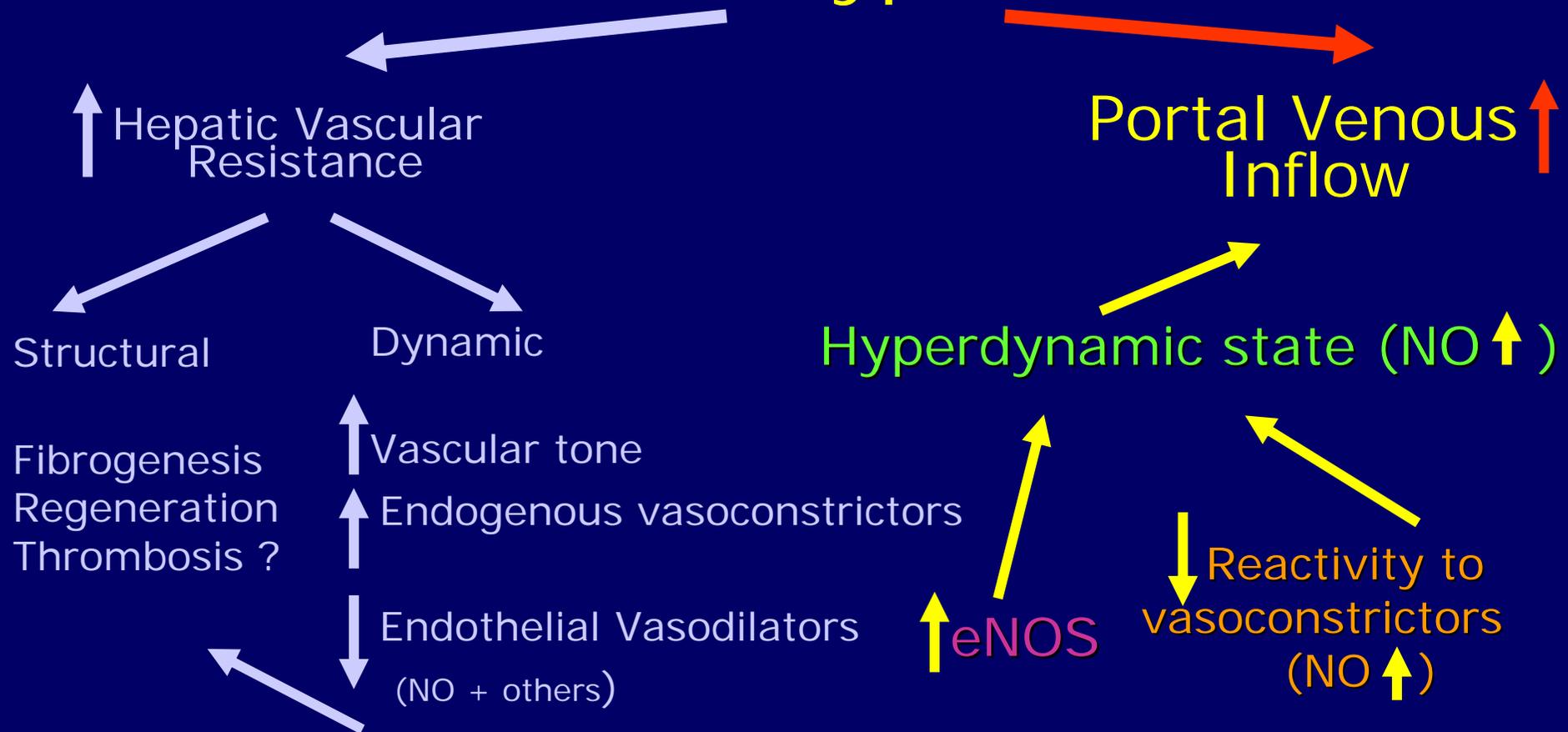
↑ Vascular tone

↑ Endogenous Vasoconstrictors

↓ Endothelial Vasodilators
(NO + others)

norepinefrina, epinefrina, istamina, serotonina e prostaglandine inducono vasocostrizione (aumento della resistenza e diminuzione del flusso)

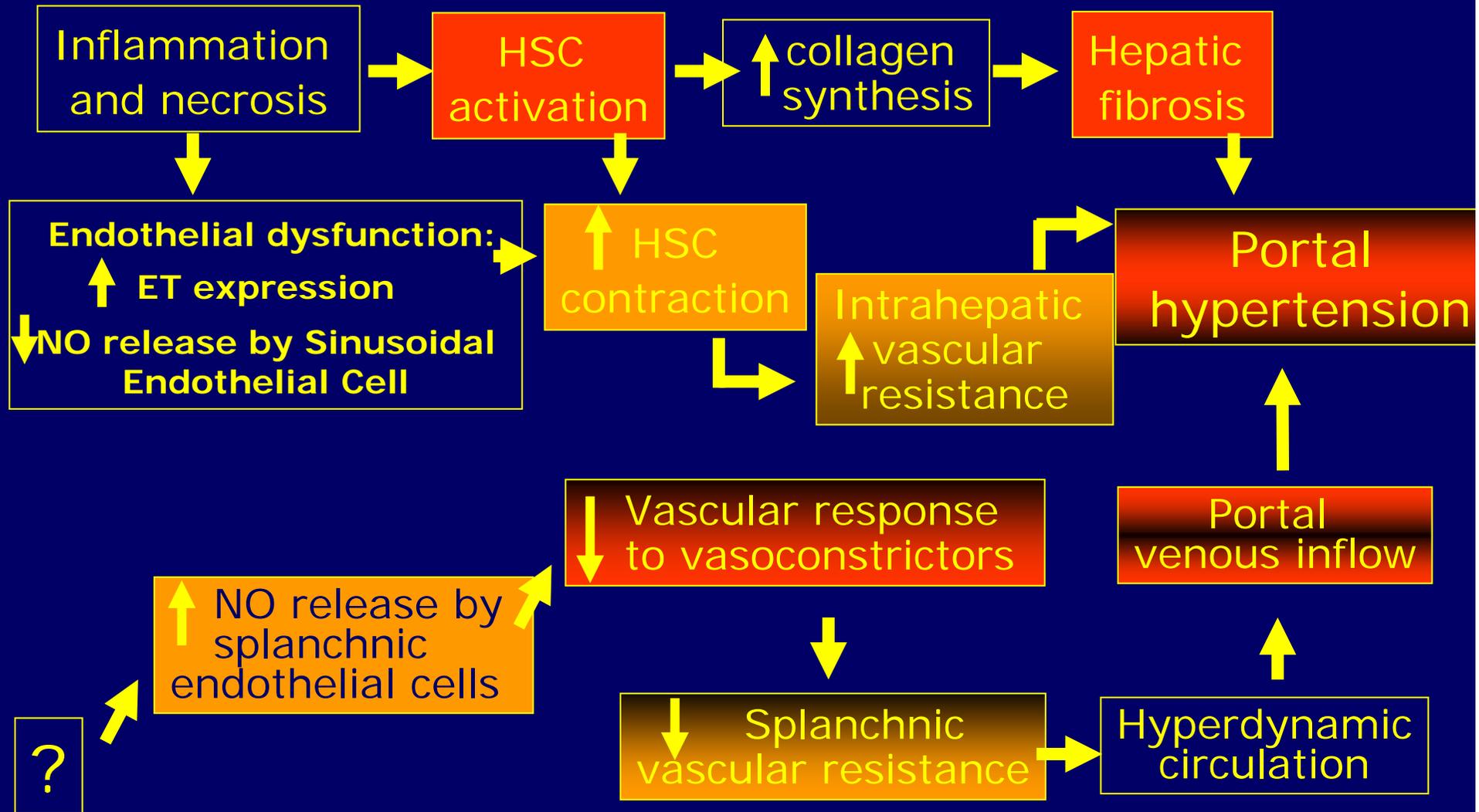
Portal Hypertension



Circolazione iperdinamica

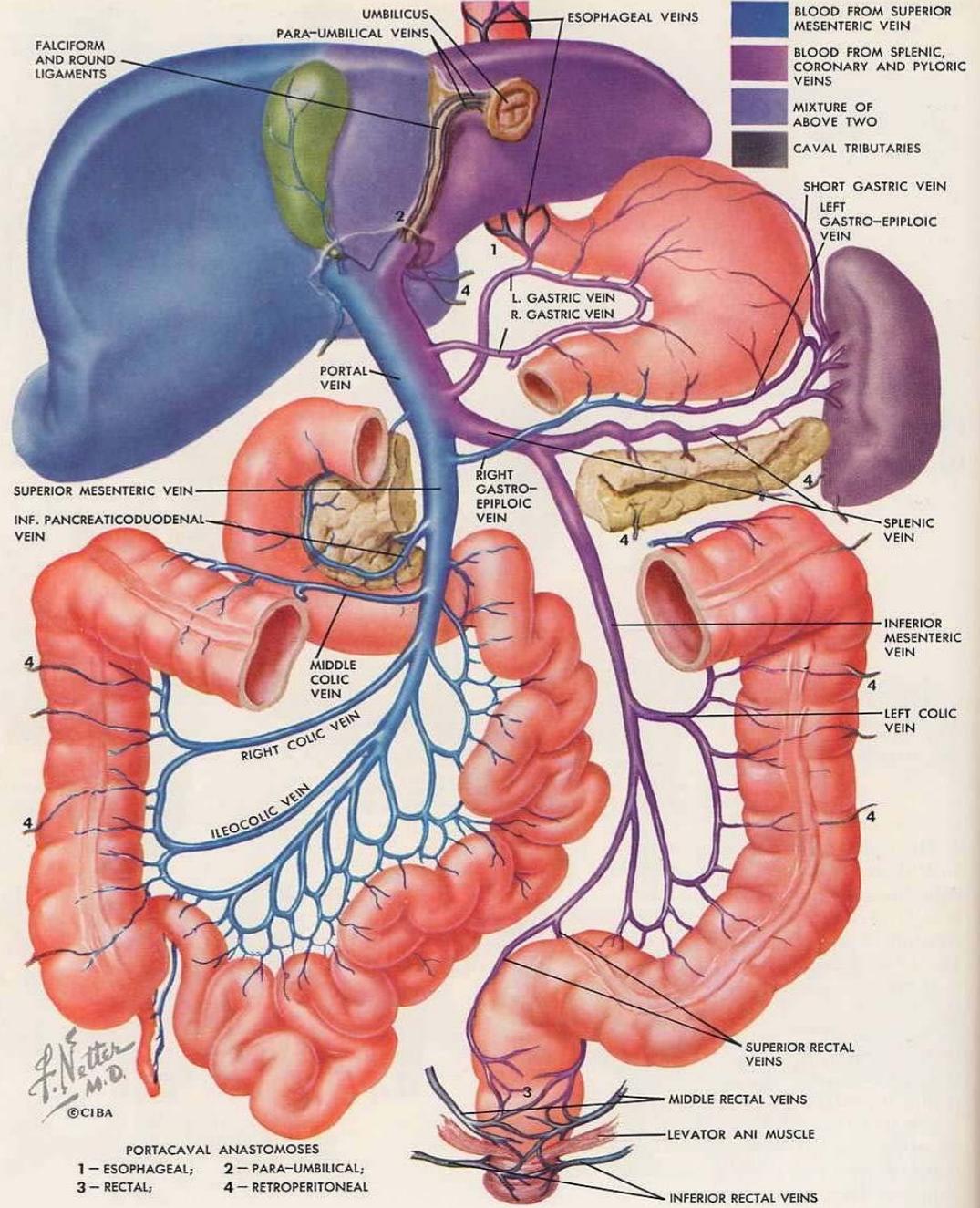
- Iperproduzione di agenti vasorilassanti
 - Istamina adenosina, peptidi intestinali, vasodilatatori neosintetizzati dall'endotelio, acidi biliari
- Disfunzione del sistema autonomico
 - debole produzione di neurotrasmettitori adrenergici, iponatremia, generazione di acqua libera (prolungamento dell'intervallo P-Q) ...

Eventi che determinano l'ipertensione portale



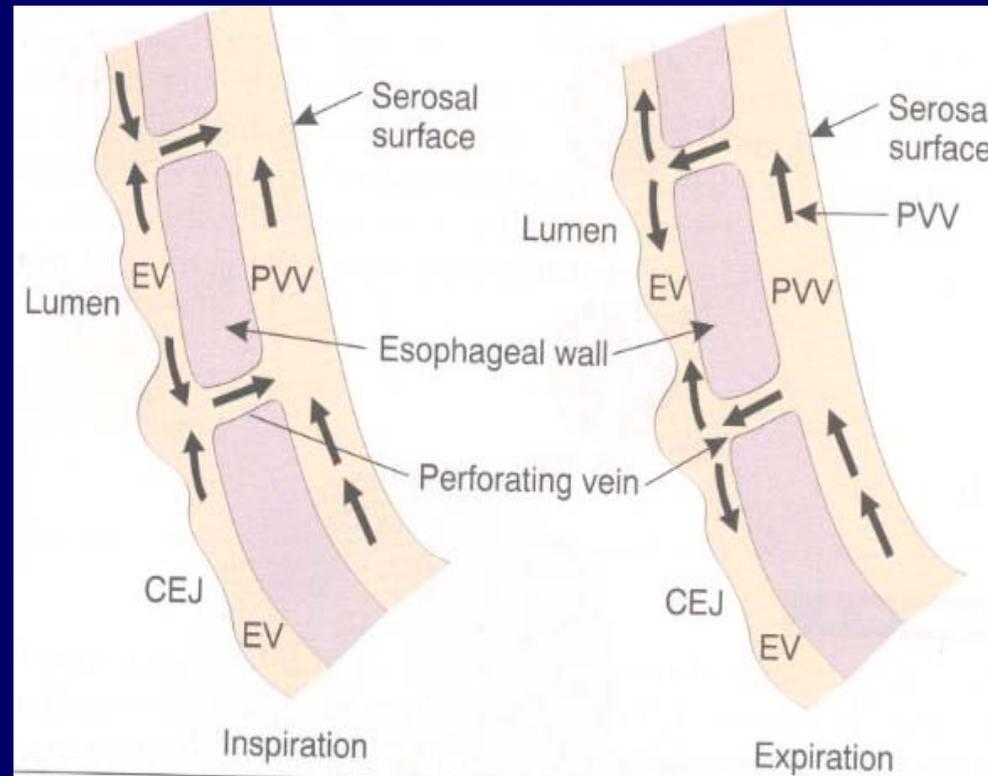
Conseguenze dell'Ipertensione Portale

- Formazione di varici esofagee
 - gastriche di sinistra e gastriche brevi
- Formazione di varici gastriche
 - shunt originanti dalla mesenterica superiore



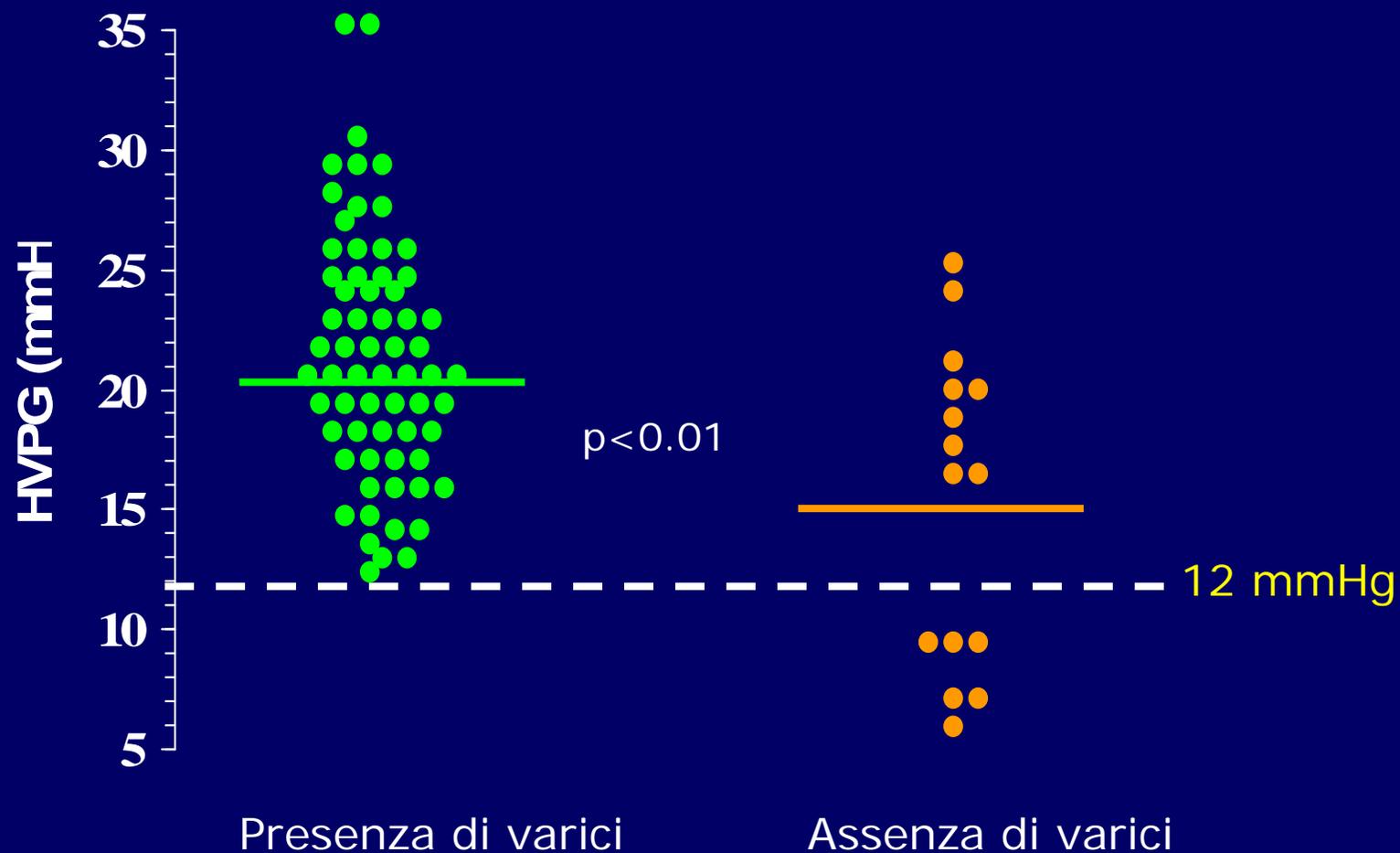
F. Netter M.D.
©CIBA

Varici esofagee: ipotesi patogenetica



Connessione fra varici nella sottomucosa dell'esofago ed i vasi sottosierosi paraesofagei ad opera di vene perforanti che penetrano attraverso i muscoli della parete esofagea - inversione ritmica del flusso con la respirazione - turbolenza all'interno delle varici - pressione laterale - dilatazione dei vasi coinvolti= aspetto a grappolo delle varici.

Pressione portale in pazienti con cirrosi alcolica, con e senza varici esofagee



Complicanze della Cirrosi Epatica

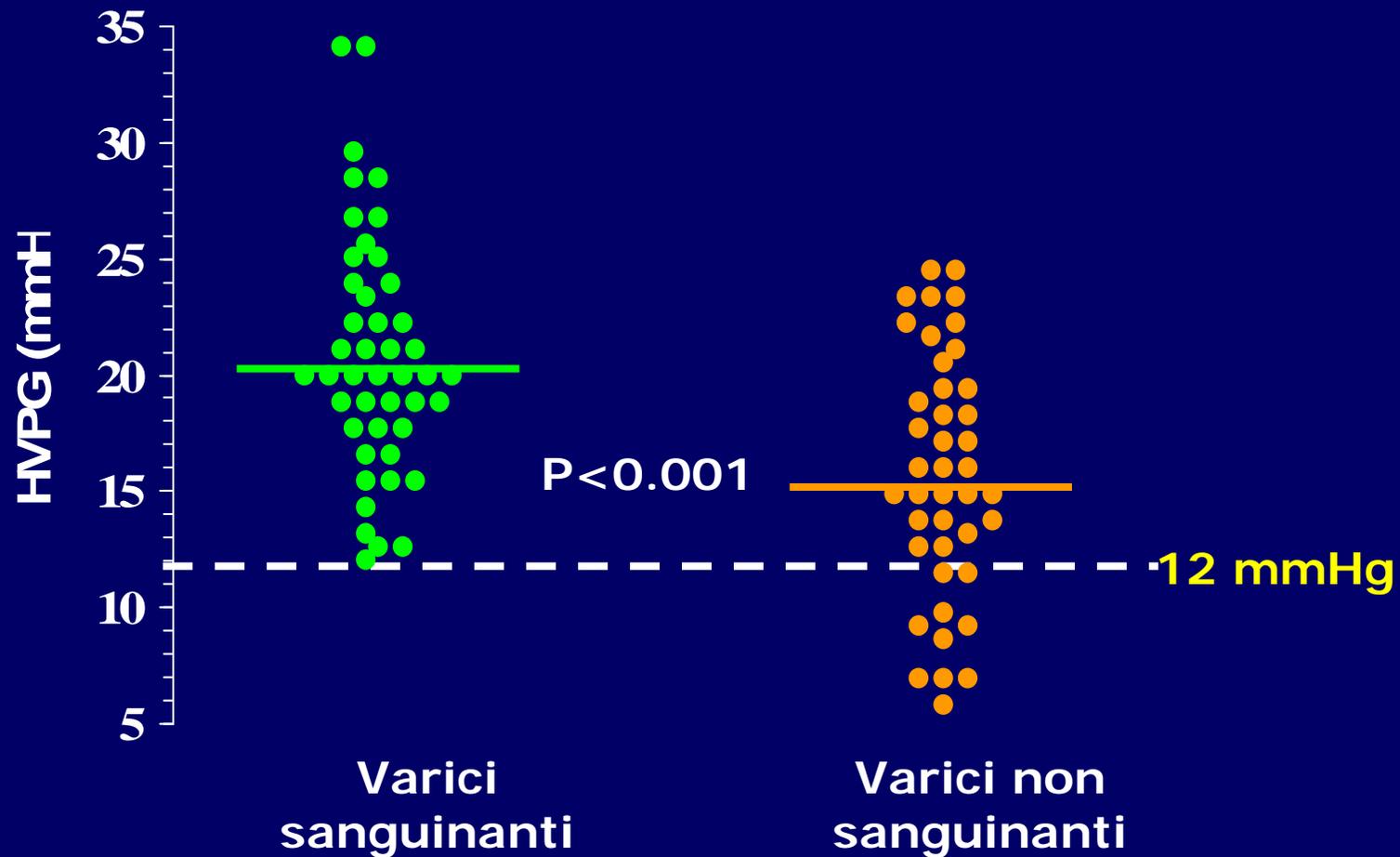
- ✓ emorragia da rottura delle varici esofagee o gastriche
- ✓ ascite
 - ✓ peritonite batterica spontanea
 - ✓ ernie parete addominale
 - ✓ ascite refrattaria
 - ✓ idrotorace
- ✓ encefalopatia epatica
- ✓ sindrome epato-renale
- ✓ sindrome epatopolmonare

possono coesistere aggravandosi l'un
l'altra

Fattori di Rischio Emorragico

- WHVPG: <10 - 12 mm Hg
- grandezza delle varici
- esofagite
- segni rossi
- ematocisti
- varice su varice
- stadio della cirrosi
- sanguinamento recente
- FANS

Pressione portale in pazienti con cirrosi alcolica, con e senza emorragia



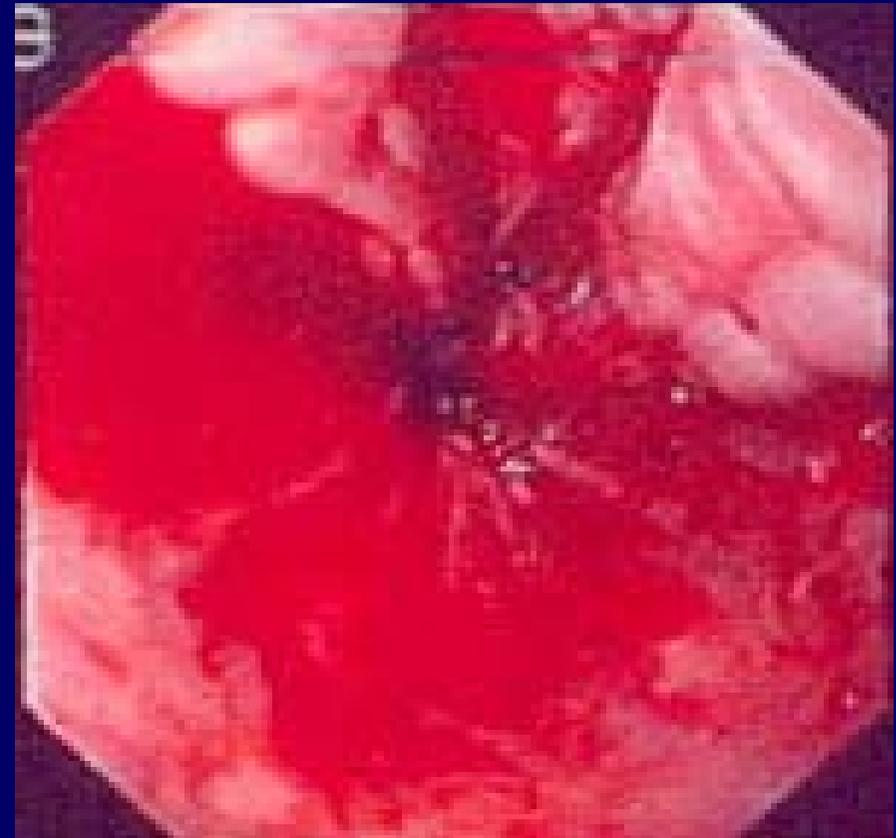
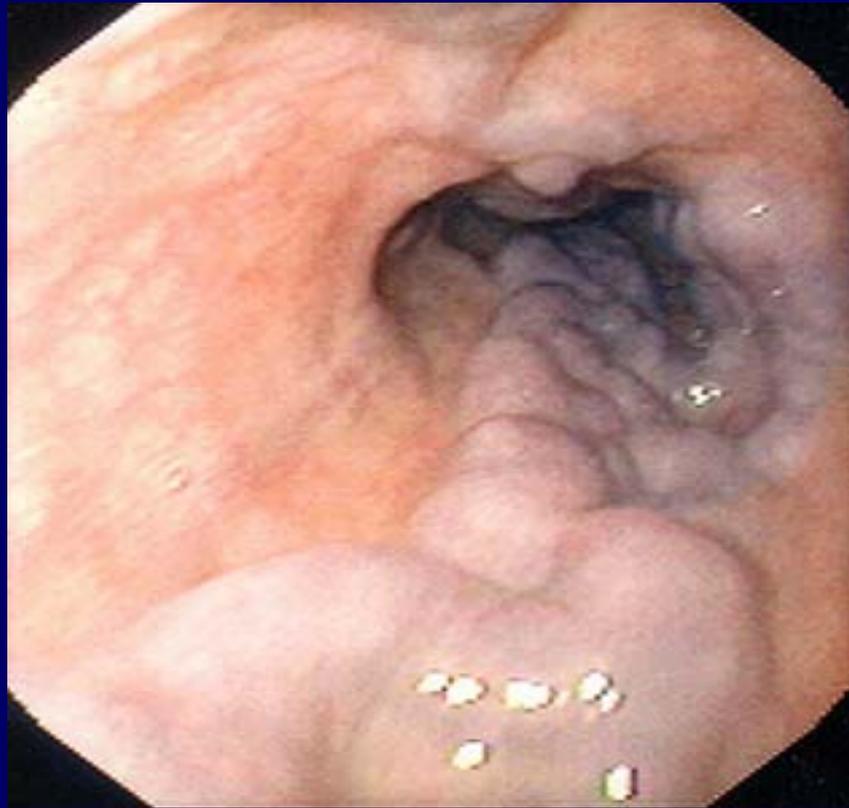
Fattori di Rischio Emorragico

- WHVPG: <10 - 12 mm Hg
- grandezza delle varici
- esofagite
- segni rossi
- ematocisti
- varice su varice
- stadio della cirrosi
- sanguinamento recente
- FANS

Classification of esophageal varices

- Grade I – small flatten with air insufflation
- Grade II do not flatten, occupy less than 25% of lumen (1- 3 mm)
- Grade III large. Occupy 25- 50% of the lumen (3 -6 mm)
- Grade IV – large occupy greater than 50% of the lumen (>6 mm)





La tensione di parete e' un determinante della rottura delle varici

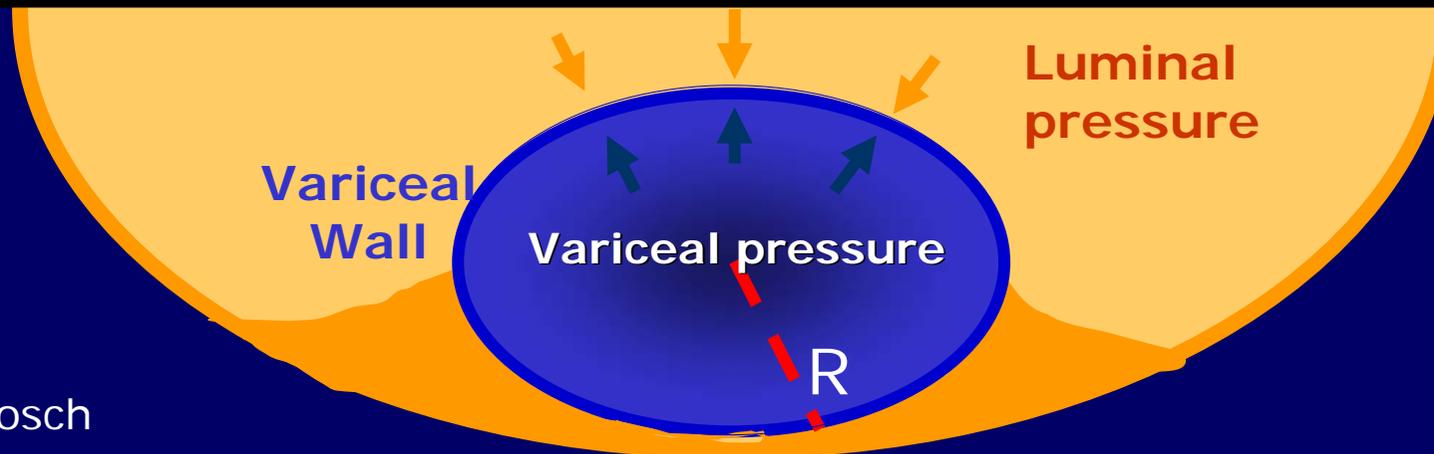
Increased portal pressure

↑ varix size and ↓ wall thickness

Increased variceal wall tension

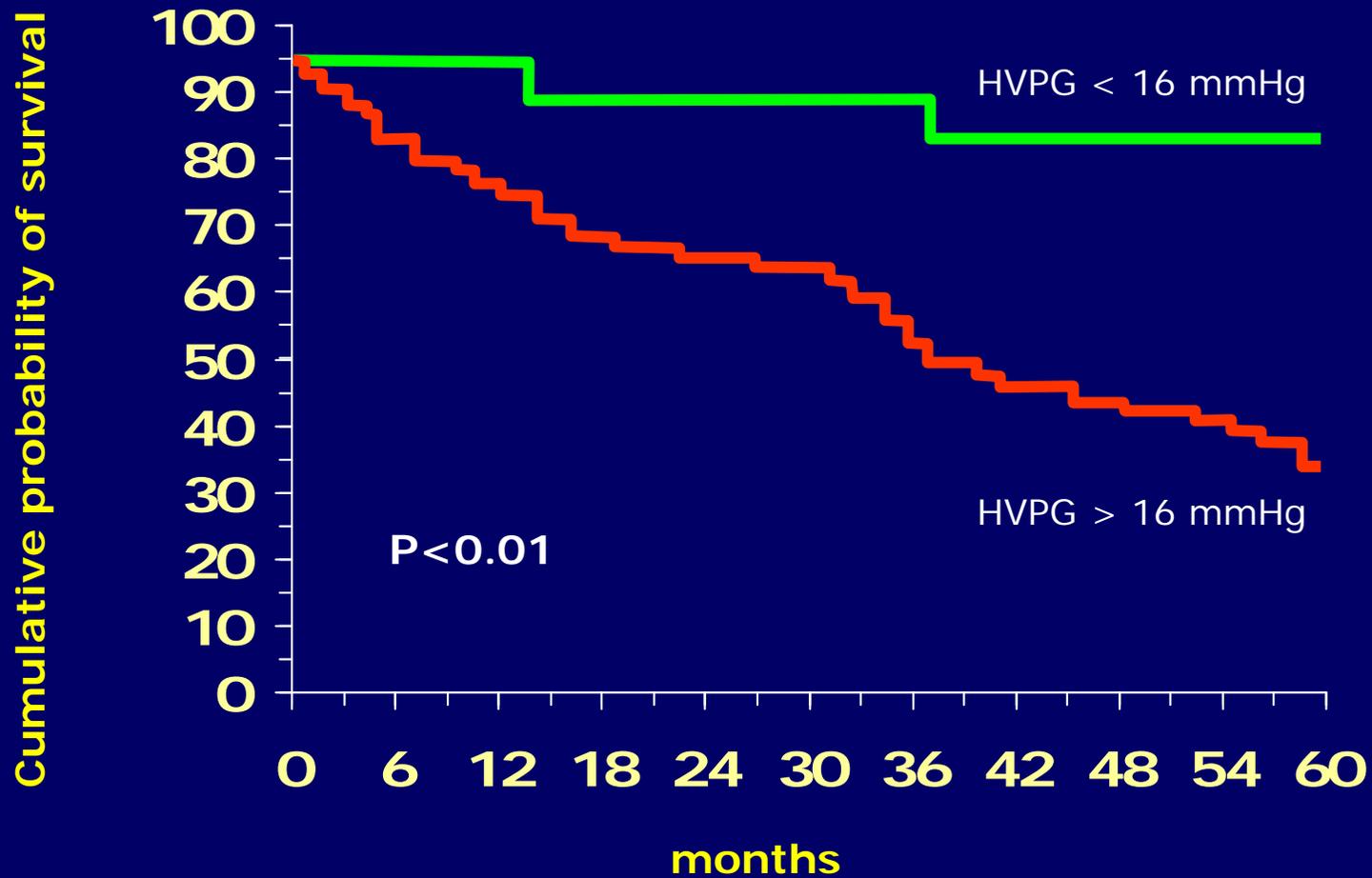
Explosion

$$\text{Tension} = \frac{(\text{Variceal pressure} - \text{Luminal pressure}) \times \text{Radius}}{\text{Thickness of variceal wall}}$$



From J Bosch

La pressione portale predice la sopravvivenza nel cirrotico sanguinante



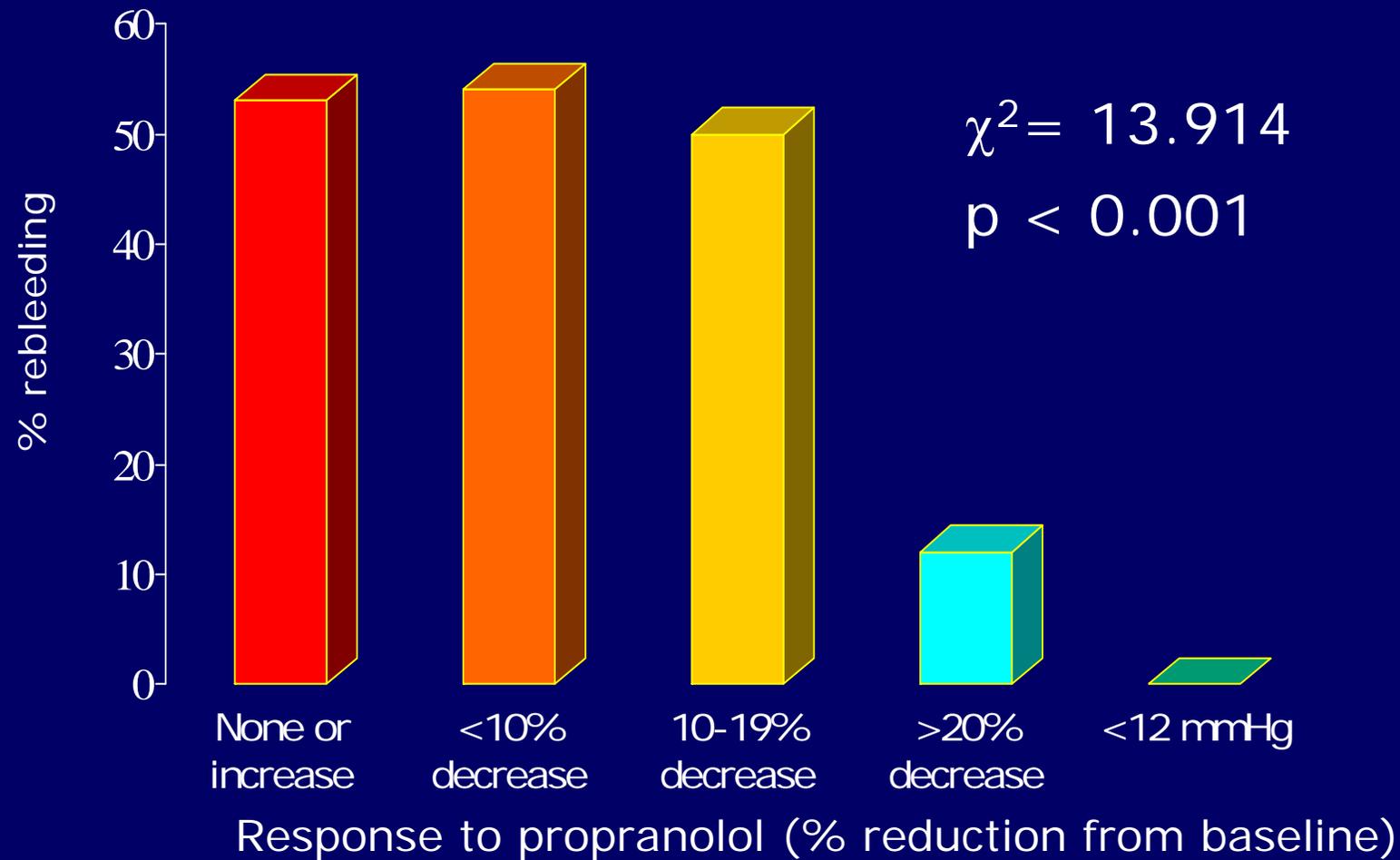
Presentazione clinica

	Presentazione clinica	Causa Probabile	Esame utile
Emorragia acuta	Ematemesi e melena	Rottura v, esofagee o gastriche Gastropatia ipertensiva	EGDS
	melena	Rottura v, esofagee o gastriche Gastropatia ipertensiva	EGDS
Stillicidio cronico	Sangue Occulto Fecale	Gastropatia ipertensiva	EGDS

Trattamento

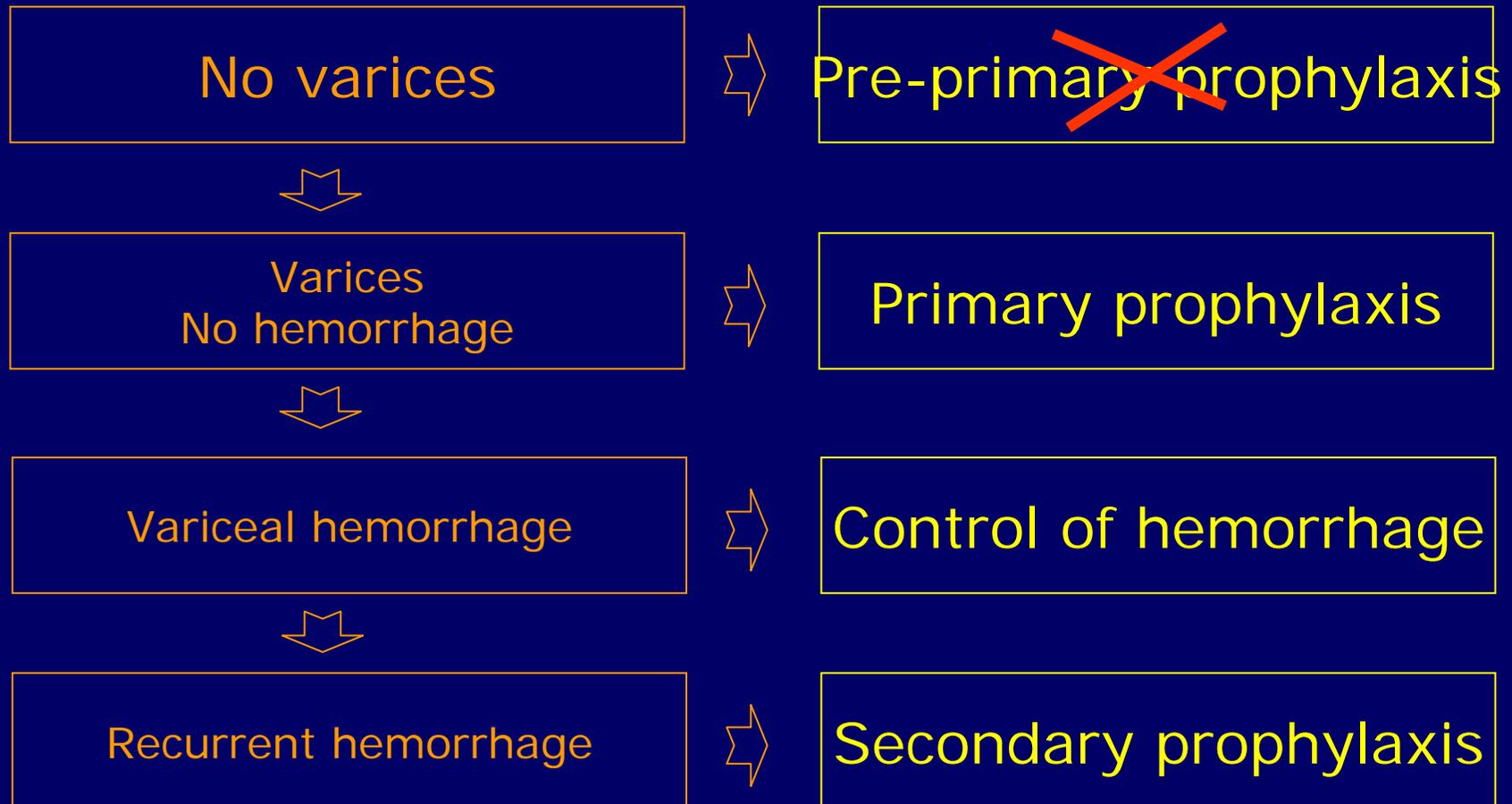
Presentazione	Trattamento
Prevenzione 1° sanguinamento	β bloccante legatura endoscopica
sanguinamento	Sclerosi / legatura Glipressina, somatostatina Octreotide Correzione anemia
Prevenz. risanguinamento	β bloccante \pm nitroderivato legatura endoscopica
	TIPS Terapia Chirurgica

Risposta della pressione al propranololo ed incidenza di ri-sanguinamento



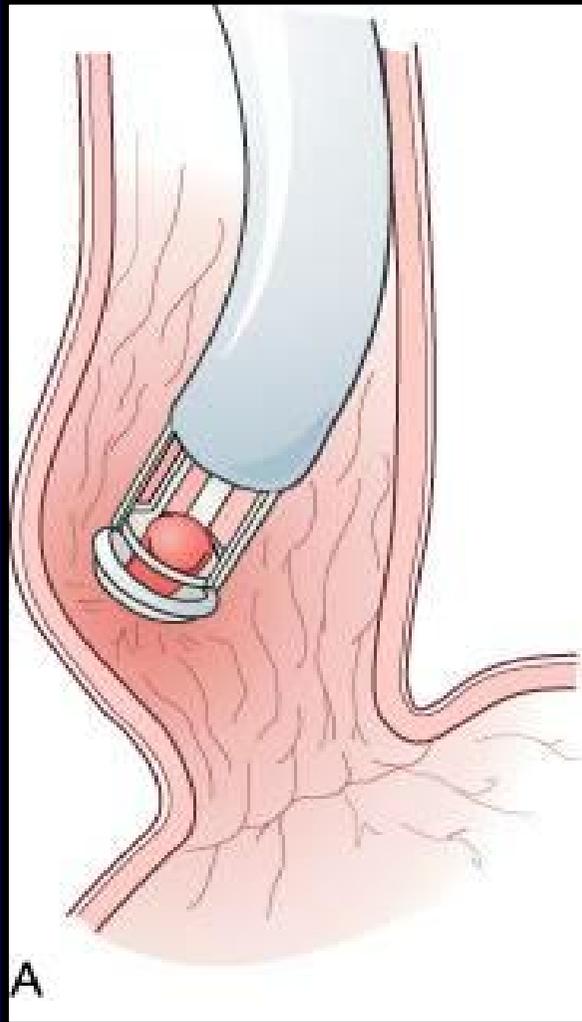
Treatment of varices/ variceal hemorrhage

Portal Hypertension:

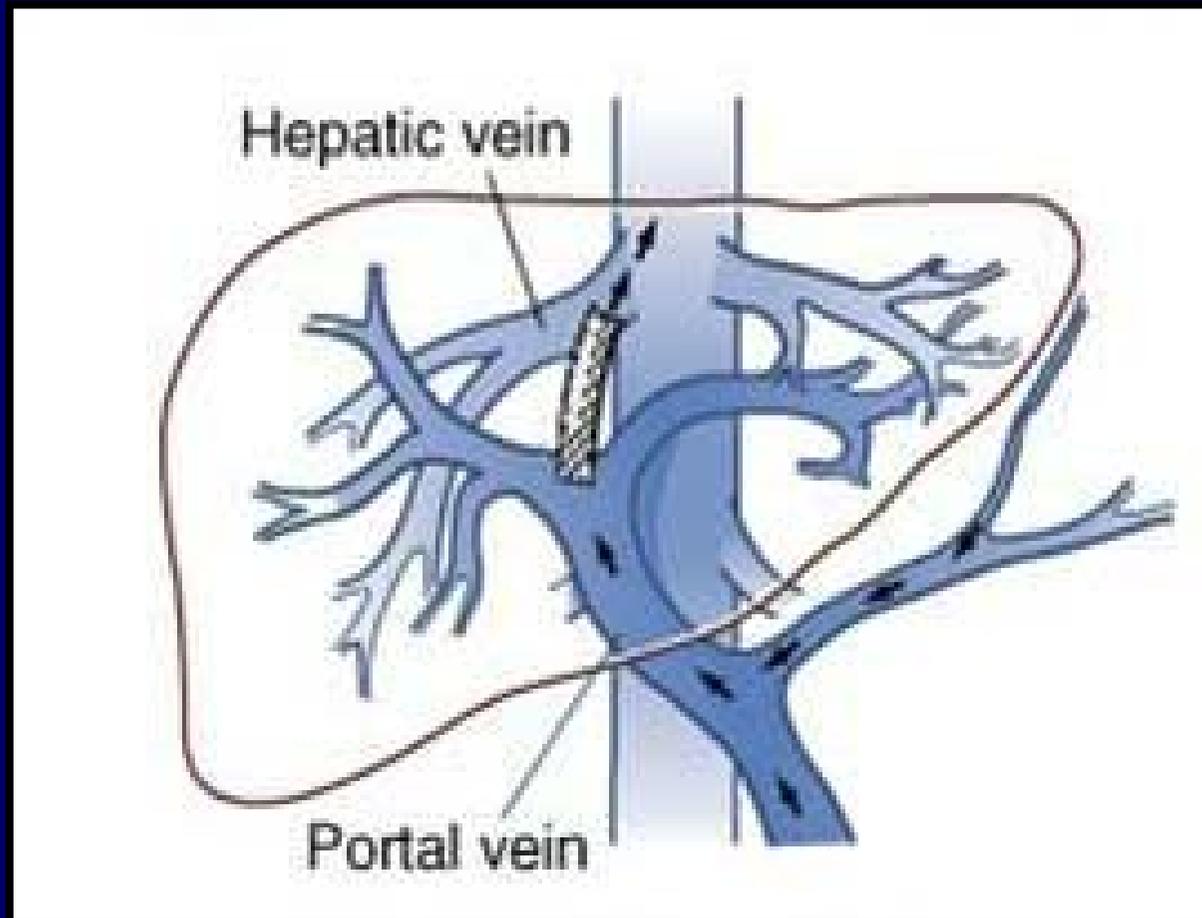


- Acute therapy: band ligation and sclerotherapy.
- Primary prophylaxis:
 - Propranolol (shown to reduce risk of hemorrhage at two years).
 - Variceal ligation (for high risk patients).
- Secondary prophylaxis – TIPS procedure.

Endoscopic Banding



TIPS Transjugular Intrahepatic Portocaval Shunt



Complicanze della Cirrosi Epatica

- ✓ emorragia da rottura delle varici esofagee o gastriche
- ✓ ascite
 - ✓ peritonite batterica spontanea
 - ✓ ernie parete addominale
 - ✓ ascite refrattaria
 - ✓ idrotorace
- ✓ encefalopatia epatica
- ✓ sindrome epato-renale
- ✓ sindrome epatopolmonare

possono coesistere aggravandosi l'un
l'altra

Ascite

- ✓ Ritenzione nella cavità peritoneale di un volume variabile di fluido
- ✓ l'80% delle asciti è dovuto a cirrosi epatica
- ✓ è spesso il sintomo di esordio di una malattia epatica misconosciuta

Elementi di Fisiopatologia

- ✓ Aumento resistenze circolo portale
- ✓ aumento del flusso splancnico secondario all'aumento della gittata cardiaca e della diminuita resistenza arteriosa periferica (effetto del glucagone):
 - ✓ aumento pressione portale (apertura di shunt porto-sistemici)
 - ✓ aumento produzione linfa (pressione di filtrazione)

Elementi di Fisiopatologia

- ✓ Riduzione della sintesi proteica
- ✓ Mancata detossificazione (ammonio, ormoni, etc)
- ✓ immunocompromissione

PROPRIETÀ DELL'ALBUMINA

- Pressione oncotica plasmatica (70%)

- Legame e trasporto
- Azione "scavenger" (gruppi – SH)
- Integrità capillare
- Modulazione flogosi
- Modulazione segnali intracellulari
- Antitrombosi, anticoagulazione

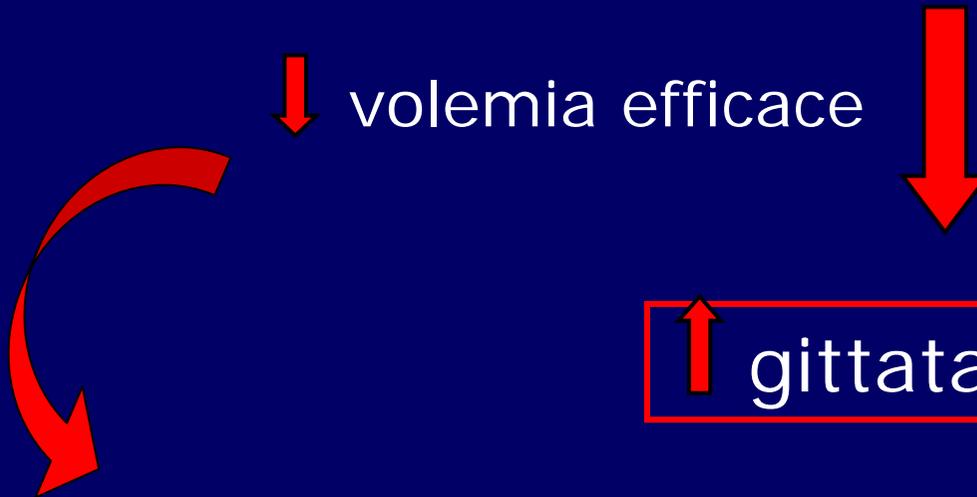
SINDROME CIRCOLATORIA IPERDINAMICA

↓ resistenze vascolari periferiche

↓ volemia efficace

↑ gittata cardiaca

↑ frequenza cardiaca
↓ pressione arteriosa



Ascite

- I pazienti lamentano progressivo aumento della circonferenza addominale, la comparsa di ernie addominali o inguinali, e/o rigonfiamenti localizzati.
- Spesso lamentano la sensazione di qualcosa che spinge o graffia e la sensazione di un dolore localizzato
- In presenza di asciti tese i pazienti possono lamentare: difficoltà digestive, dolori toracici, dispnea con tachipnea e ortopnea

Quantificazione dell'Ascite

- identificabile solo attraverso un'accurata ispezione o con ecografia
- facilmente identificabile ma di piccolo volume
- ascite evidente, ma non tesa
- ascite tesa

Orientamento Diagnostico Mediante Esame Obiettivo (1)

– Esame fisico:

- Presenza di ottusità laterale alla percussione dell'addome modificabile con il decubito
- segno del fiotto

Analisi del Liquido Ascitico: Aspetto

- Trasparente, giallo citrino, scarso contenuto proteico (trasudato), scarso contenuto di neutrofili $<250/\text{mm}^3$.

L'opacità è dovuta alla conc. di linfociti:

<1000 limpido, >5000 opaco, > 50.000 simil-maionese

- Ematico:
 - paracentesi traumatica (il campione coagula)
 - paracentesi non traumatica (non coagula, perché il coagulo ha già lisato)
 - carcinoma epatocellulare
 - carcinosi peritoneale
 - tubercolosi peritoneale

Analisi di Laboratorio

Routine	Optional	Inusuali	Superflue
Conta Cellulare Albumina (prima paracentesi)	Proteine Totali Glucosio LDH	Striscio e colturale per TBC	p H Lattato Colesterolo
Colturale	Amilasi Colorazione Gram	Citologia Trigliceridi Bilirubina	Fibronectina α 1-antitripsina Glicosamino-glicani

Gradiente albuminico siero-ascite

- Indice accurato di pressione portale
- Calcolo: Albumina sierica - Albumina ascite.
 - Non un rapporto!
- Presupposti di fisiologia:
 - l'albumina ha il maggior effetto oncotico rispetto alle altre proteine
 - bilancia meglio l'elevato gradiente di pressione idrostatica tra sistema portale e ascite.

Classificazione Ascite in Base al Gradiente Albuminico Siero-Ascite

Gradiente elevato ≥ 1.1

- Cirrosi
- Epatite Alcolica
- Ascite Cardiaca
- Ascite mista
- Metastasi epatiche massive
- Insuff. Epatica fulminante
- Budd-Chiari
- Trombosi della porta
- Veno-occlusive disease
- Mixedema
- Fatty liver in gravidanza

Gradiente basso ≤ 1.1

- Carcinomatosi peritoneale
- Peritonite tubercolare
- Ascite pancreatica
- Occlusione intestinale
- Ascite biliare
- Sindrome Nefrosica
- Perdita linfatica post-operatoria
- Sierosite nelle patologie connettivali

Complicanze dell'ascite

- Infezione:
 - peritonite batterica spontanea (mono o polimicrobica)
 - peritonite batterica secondaria
- Ernia parete addominale
 - ombelicale
 - inguinale
- Ascite tesa
- Effusioni pleuriche fino all'idrotorace epatico

Complicanze dell'ascite

- ✓ Sanguinamento da varici esofagee (aumento della pressione endoaddominale e aumento della pressione nel plesso esofageo)
- ✓ Sindrome epatorenale (compressione peduncolo vascolare renale con aggravamento della funzione renale)

Ascite refrattaria

- ✓ Ascite che non risponde alla restrizione salina e ad elevate dosi di diuretico e all'espansione del volume plasmatico
 - ✓ Opzioni terapeutiche:
 - ✓ paracentesi terapeutica con infusione di albumina
 - ✓ shunt peritoneo-venoso (LeVeen)
 - ✓ TIPSS
 - ✓ trapianto

Opzioni Terapeutiche

- Restrizione del sodio dalla dieta
- Terapia diuretica etiologica con anti-aldosteronici (spironolattone fino a 300 mg/die)
- Infusione di albumina

Peritonite Batterica Spontanea

- Complicanza severa con alta mortalità (30%)
- Necessità di riconoscimento precoce
- E' presente dal 10 al 27% dei casi
- Frequente nei pz con cirrosi alcolica
- Procedure strumentali: cateterizzazione, estrazione dentaria, scleroterapia varici, paracentesi

Conta Cellulare

- ✓ Cirrosi non complicata 281 ± 25 /mm³ leucociti
- ✓ Terapia diuretica \uparrow per concentrazione leucociti
- ✓ Limite superiore dei neutrofili: 250 /mm³ (Stabile e non influenzato dalla diuresi)

Peritonite Batterica Spontanea

- Febbre
- Peggioramento o debutto encefalopatia
- Dolori addominali (Blumberg +)
- Ipoperistalsi addominale ed ipotensione

Profilassi della Peritonite Batterica Spontanea

- Corretta terapia diuretica
- paracentesi evacuativa ed espansione volemica
- ciprofloxacina 250 mg/die nei pazienti ad alto rischio quando:
 - basso potere opsoninico dell'ascite (cont, proteico < a 1 gr/dl)
 - dopo sanguinamento digestivo con positività anamnesticca di PBS

Sindrome Epato-Renale

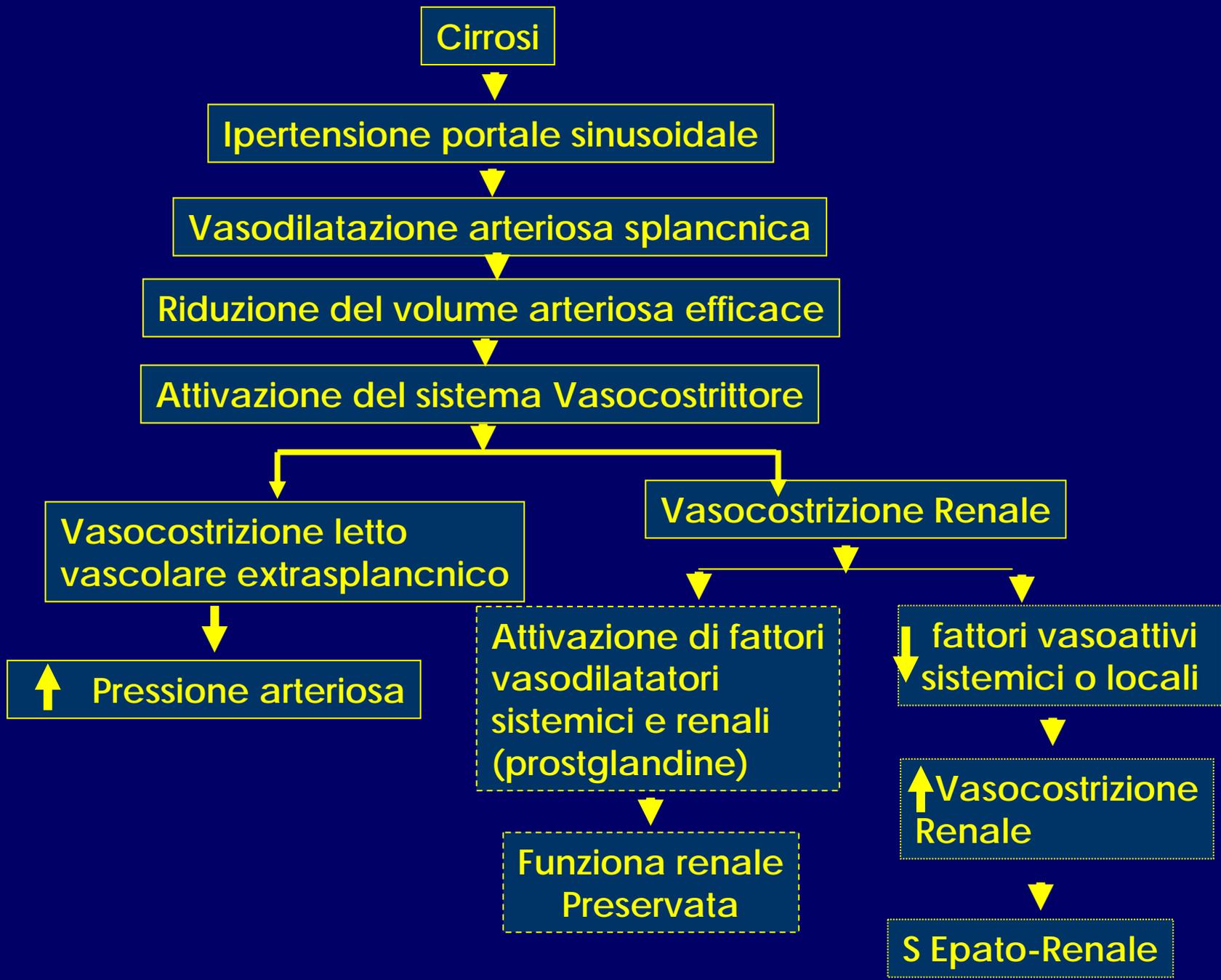
- Sviluppo di insufficienza renale acuta in pz con cirrosi epatica in assenza di cause note di IRA
- Reni: istologia normale o minimal changes
- Conseguente a vasocostrizione della corticale renale.
- Ipotesi patogenetica: squilibrio tra vasocostrittori e vasodilatatori endogeni (trombossano ed endotelina, callicreina, prostaglandine, endotossine intestinali).

Fattori Predittivi della Sindrome Epato-Renale

- Precedenti episodi di ascite
- Assenza di epatomegalia
- filtrato glomerulare moderatamente ridotto
- lieve incremento dell'azotemia
- lieve incremento della creatininemia
- iponatremia
- iperkaliemia
- ridotta escrezione urinaria di sodio
- bassa osmolarità urinaria e plasmatica
- ipotensione
- ridotta escrezione di acqua libera dopo carico idrico
- alti livelli di renina
- aumentata concentrazione plasmatica di noradrenalina

Classificazione Clinica Sindrome Epato-Renale

- Tipo 1:
 - riduzione rapidamente progressiva della funzione renale (raddoppio delle creatininemia rispetto ai valori iniziali fin'oltre i 2.5 mg/dl o da una riduzione della clearance della creatinina al di sotto di 20 ml/min. in meno di due settimane).
- Tipo 2:
 - riduzione moderata e stabile della funzione renale (azotemia < a 50 mg/dl e creatinina <a 2 mg/dl) in pazienti con funzione epatica relativamente conservata e si manifesta come un'ascite refrattaria.



Ospedaliera

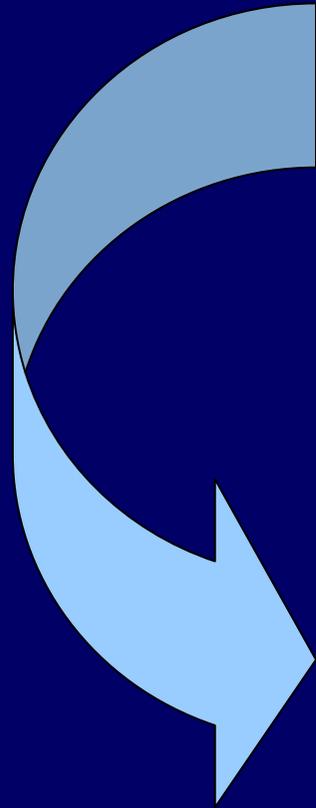
Evento acuto

**Approccio
diagnostico**

Domiciliare

**Manifestazione
cronica**

Follow-up



Ritenzione idrosalina

- interessa circa il 50% dei cirrotici nel corso della loro vita
- la sua comparsa è segno prognostico sfavorevole poiché riduce la sopravvivenza da 10 a 2-3 anni
- è una delle cause principali di ricovero e prolungamento dei tempi di ricovero (*è altresì una delle condizioni più facilmente gestibili a livello domiciliare*)

Ritenzione
Idrosalina



ASCITE

*N.B.: ascite non è sinonimo di cirrosi e anche nel cirrotico
possono coesistere altre cause di ascite*

Diagnosi

clinica
e/o
ecografica

Caratterizzazione

paracentesi
esplorativa

Determinazione
della gravità

-quantità
-risposta alla
terapia

Valutazione
funzione epatica

Child-Pugh

Valutazione
funzione renale

azotemia
creatininemia
elettroliti sierici e urinari

Classificazione di Child-Pugh

Punteggio	0	1	2
EE	assente	lieve	severa
Ascite	assente	trattabile	refrattaria
Bilirubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
PT (%)	>70	40-70	<40

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

Paracentesi esplorativa

Quando?

- 1) in caso di definizione diagnostica della natura della ascite
- 2) nella valutazione iniziale di ogni paziente ascitico ricoverato e nella rivalutazione del paziente ascitico con peggioramento del quadro clinico

Cosa fare?

SAAG > 1.1

cirrosi, scompenso congestizio,
pericardite, mixedema

-dosaggio di albumina e
calcolo del gradiente
siero/ascite albumina (g/dl)

SAAG < 1.1

s.nefrosica, carcinomatosi
peritoneale, ascite pancreatica,
ascite biliare, les, tbc

proteine < 1.1, glc > 50, LDH normale

PBS

-dosaggio di proteine (g/dl),
glucosio (mg/dl), LDH

proteine > 1.1, glc < 50, LDH elevata

carcinomatosi

-conta leucociti e formula (*> 250 neutrofili/mmc = PBS*)

-esame colturale (*in flaconi con brodo precostituiti*)

-dosaggio proteine totali: (*< 1g/dl: alto rischio di sviluppare PBS*)

-altri esami: *opzionali e a seconda del sospetto diagnostico (es. citologico, amilasi, bilirubina, ricerca micobatteri)*

Terapia della ASCITE

Paziente non complicato

Paracentesi
evacuativa

Riposo a letto
e dieta

Terapia
diuretica

Paracentesi evacuativa

- 1) Associata ad espansione con albumina umana è più efficace rispetto ai diuretici nel mobilizzare l'ascite (93% vs 73%), con minore prevalenza di complicanze (17% vs 61%) e con minori tempi di ospedalizzazione
- 2) L'espansione è indispensabile per prevenire ipovolemia, iponatriemia e insufficienza renale
- 3) Una paracentesi totale è altrettanto efficace quanto paracentesi parziali ripetute
- 4) Emagel e destrano possono supplire l'albumina ma sono meno efficaci e non possono essere somministrati se è presente iponatriemia o insufficienza renale

In caso di paracentesi somministrare 8 g di albumina per ogni litro sottratto o emagel pari a 175 ml per litro sottratto.

La velocità di infusione non deve superare i 16 g/ora per l'albumina e i 250 ml/ora per l'emagel.

Monitorare PA e frequenza cardiaca.

Controindicazioni alla paracentesi

Compromissione
renale

Alterazioni emostasi
(piastrine < 20.000,
pt < 30%)

Emorragie
digestive
in atto

Encefalopatia
severa

Riposo a letto

il riposo a letto è opportuno nei pazienti che non rispondono bene alla terapia diuretica
(l'ortostatismo attiva maggiormente il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso simpatico, con conseguente minore escrezione di sodio e minore risposta alla terapia)

Dieta iposodica

40-80 mEq di sodio /die mobilizzano l'ascite di prima comparsa e aumentano l'efficacia dei diuretici.
Sconsigliata assolutamente una dose di sodio al di sotto di queste.

Terapia diuretica

- 1) Dosi crescenti di antialdosteronico fino a un max di 400 mg/die, frazionate nel corso della giornata, preferibilmente non a digiuno. Dosi maggiori non potenziano l'effetto diuretico.

Da ricordare che: a) l'emivita è di 30-35 ore; b) il metabolismo è epatico; c) l'effetto inizia dopo 3-5 giorni e perdura parecchi giorni dopo la sospensione

- 2) Furosemide: da 25 a 160 mg/die, refratte nella giornata. Dosi maggiori sono sconsigliate

Complicanze della terapia diuretica

Insufficienza renale
Sindrome epato renale

Ipo-
iperkaliemia

Crampi: albumina

EE: da alcalosi ipokaliemica
e da interferenza sul
ciclo dell'urea a livello epatico

Iposodiemia:
• >125 mEq/L ridurre H₂O
• <125 mEq/L sospendere tp
e plasma expander

Peso corporeo
al mattino
a digiuno

Diuresi/24h

monitoraggio

Obiettività
clinica

Azotemia
creatininemia,
Na e K sierici
e urinari
(1 volta/sett.)

NB: Sodiuria inferiore a 40 mE/die può indicare un dosaggio diuretico insufficiente o una resistenza alla risposta. Sodiuria > 80 mE/die: eccesso di sale con la dieta

Terapia della ASCITE

Paziente complicato

Ascite
refrattaria

PBS

Sindrome
epato-renale

Iponatriemia

Ascite refrattaria

- a) *-insufficiente o errato trattamento diuretico*
-alterata farmacocinetica dei diuretici
-insufficienza renale
- b) *-velocità di produzione di ascite superiore alla capacità di drenaggio*

Terapia

```
graph LR; A[Terapia] --- B[Paracentesi ripetute]; A --- C[Shunt di Le Veen]; A --- D[Shunt TIPS];
```

Paracentesi ripetute

Shunt di Le Veen

Shunt TIPS

PBS

Infezione del liquido ascitico in assenza di cause primitive intraddominali

Diagnosi

Neutrofili > 250 mmc, glucosio > 50mg/dl, proteine < 1 g/dl

Terapia

Cefotaxime (2-6 g /die)
(Associare dosi massive di albumina nei primi 3 giorni)

Profilassi

primaria

secondaria

Norfloxacina
(400mg/die) o
Sulfametossazolo-
Trimetropim
(800mg/die)
X
5 die

Sindrome epatorenale

Insufficienza renale funzionale (oliguria, sodiuria < 15 mEq/l, creatininemia > 4 mg%)

Terapia

→ trapianto di fegato.

- 1) la vera sindrome epatorenale non risponde alla riespansione plasmatica massiva
- 2) per controllare l'ascite massiva non impiegare diuretici, ma fare solo piccole paracentesi + albumina. In casi selezionati applicare Le Veen.
- 3) molto discutibile la dialisi.

Utilizzare

Dopamina*

*effetto parziale e transitorio

TIPS

Ornipressina o octreotide + midodrina**

**attenzione agli effetti vascolari

Iponatriemia

Terapia

Sospendere i diuretici
e fare piccole paracentesi

Ridurre l'apporto di liquidi

Espandere il volume con
albumina umana per 3 giorni

Utilizzare mannitolo
(riduce l'assorbimento prossimale del sodio)

Correggere gradualmente l'iposodiemia
(per il rischio di mielinosi pontina centrale)

CONSIGLI PRATICI

Quando fare l'espansione plasmatica?

-in caso di ipovolemia efficace per emorragie, febbre, incongrua tp diuretica
- paracentesi evacuative

Quali soluzioni utilizzare?

- oncotiche: albumina, destrano, emagel, plasma etc.
- saline: in caso di disidratazione, e associate alle oncotiche

A domicilio

Controllo settimanale del peso corporeo

Δ peso > 3 kg / sett.

Controllo mensile parametri di laboratorio

Monitoraggio diuresi

oligo-anuria.

MEDICO

Assistenza domiciliare

Ricovero

Encefalopatia epatica

Paziente in
coma

Paziente con
encefalopatia

- a) per epatite fulminante
- b) per EE in corso di cirrosi
- c) per altre cause in paziente cirrotico

- a) acuta
- b) acuta episodica
- c) cronica ricorrente
- d) cronica permanente

Paziente in coma

- a) Controllare e correggere i parametri vitali
- b) Definire il grado di coma (scala di Glasgow)
- c) Definire la presenza di epatopatia
- d) Stabilire il nesso fra coma ed epatopatia
- e) Valutare la possibile causa scatenante

farmaci
e/o
droghe

Squilibri
elettrolitici

Intossicazioni
(alcol, CO)

Insufficienza
renale

sepsi

Coma
in
epatopatico

traumi

diabete

Ricordare che un alito acetonemico può essere mascherato da alcol o scarsa igiene, che uno sforzo respiratorio debole o superficiale può mascherare un respiro di Kussmaul, che l'odore dell'alcol non esclude altre cause, ecc...

Encefalopatia epatica

Dati ufficiali italiani 2001 (Ministero salute)

Epatiti con EE acuta (dimissioni ospedaliere)

Epatiti A	31	25,4%
Epatite B	56	45,9%
Epatite B-D	33	27,1%
Epatite E	2	1,6%

NB: il 40% dell' EE acuta nell'anziano è dovuta a farmaci! In aumento quelle da prodotti da erboristeria!

Encefalopatia epatica acuta di tipo A

- 1) adeguata protezione e gestione delle vie aeree (paziente sollevato)
- 2) adeguato accesso venoso e arterioso
- 3) eventuale correzione dell'iponatremia
- 4) stretto controllo di glicemia e pt
- 5) stretto monitoraggio dei parametri vitali
- 6) infondere mannitolo per ridurre la pressione endocranica
- 7) mantenere adeguata la PA senza eccedere in liquidi
- 8) prevenire con fenitoina eventuali focus epilettici
- 9) sedare con propofol se necessario

NB: Nessun dato oggettivo sull'utilizzo di lattulosio, antibiotici e BCAA in tali pazienti!!

Encefalopatia epatica B

Da ricordare che:

- 1) L'incidenza di EE nella cirrosi compensata di prima diagnosi va dal 10 al 40% a 5 anni e giunge fino al 50% dopo 6 mesi da una TIPS
- 2) EE è fattore prognostico negativo per la sopravvivenza (20-40% a tre anni dopo un coma)
- 3) La severità dell'epatopatia, l'entità dello shunt spontaneo o chirurgico e i pregressi episodi di EE sono fattori di rischio
- 4) Esiste EE minima
- 5) EE comincia con disturbi del tono dell'umore e/ o dell'attenzione

7) Esistono fattori precipitanti. I più comuni sono:

emorragia digestiva
infezioni
ipovolemia
stipsi
insufficienza renale
uso di benzodiazepine

Attenzione al neurologo o allo psichiatra !!

Attenzione alla stipsi, ma anche alla diarrea !!

Encefalopatia epatica acuta B

- 1) La diagnosi è clinica e/ o psicometrica
- 2) L'ammoniemia ha un significato relativo
- 3) L'EEG non è specifico

Encefalopatia epatica acuta B

Ricerca e rimozione
fattori scatenanti

Abolizione delle proteine
per brevissimo tempo

Riduzione NH_3 (lattulosio e/o
lattitolo) ± antibiotici intestinali

Mantenimento e ripristino
bilancio energetico e azotato

Non dare BZ!

NB: Flumazenil= fugace miglioramento (++--)

BCAA + glucosata ipertonica a scopo nutrizionale

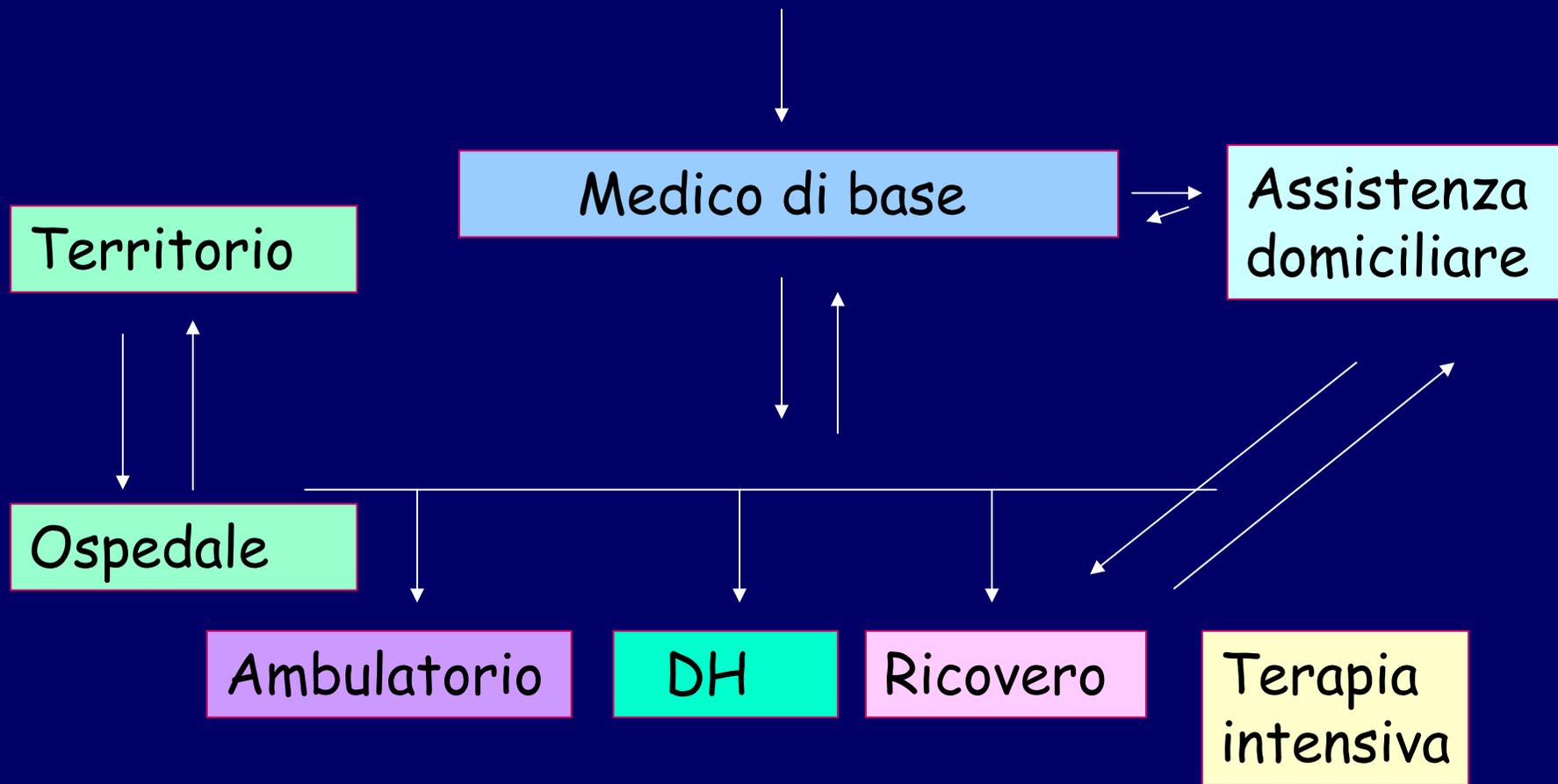
(attenzione all'osmolarità plasmatica, alla
velocità di infusione, a farmaci aggiunti)

Encefalopatia epatica tipo B

Terapia e profilassi

- 1) Dopo un'emorragia digestiva, utilizzare zuccheri non assorbibili (10 ml x 2), antibiotici intestinali (250 mg di paramomicina x 4) e mannitolo per sondino-nasogastrico (500 ml di mannitolo in 500 ml di acqua)
- 2) Mantenere sempre un buono stato nutrizionale e la regolarità dell'alvo (1-1,5 g proteine; se meno, aggiungere BCAA per os)
- 3) Evitare l'uso di BZ
NB: rifaximina riduce i livelli di BZ endogene
Uso prolungato: numerosi effetti collaterali
Zuccheri: non dimostrata efficacia nella profilassi

Paziente con cirrosi epatica



Kamofki performance status index

100

50

40

10



Hemodynamic Parameters Of Control Subjects And Patients With Cirrhosis

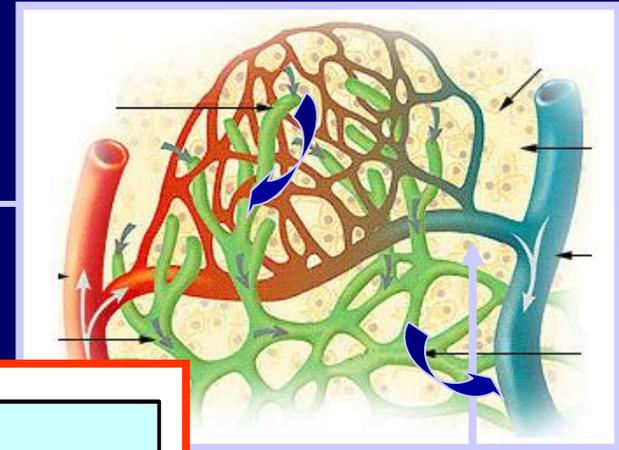
	Controls (n=30)	Cirrhosis (n=30)	<i>p</i>
Heart rate (bpm)	70.2±1.5	79.6±2.5	.002
MAP (mmHg)	94.9±1.8	80.1±1.6	<.001
Cardiac Index (l*min ⁻¹ *m ⁻²)	2.44±0.008	3.03±0.11	<.001
iPVR (dyn*sec+cm ⁻¹ *m ²)	3212±120	2172±70	<.001

MAO: mean arterial pressure; iPVR: indicized total peripheral vascular resistance.

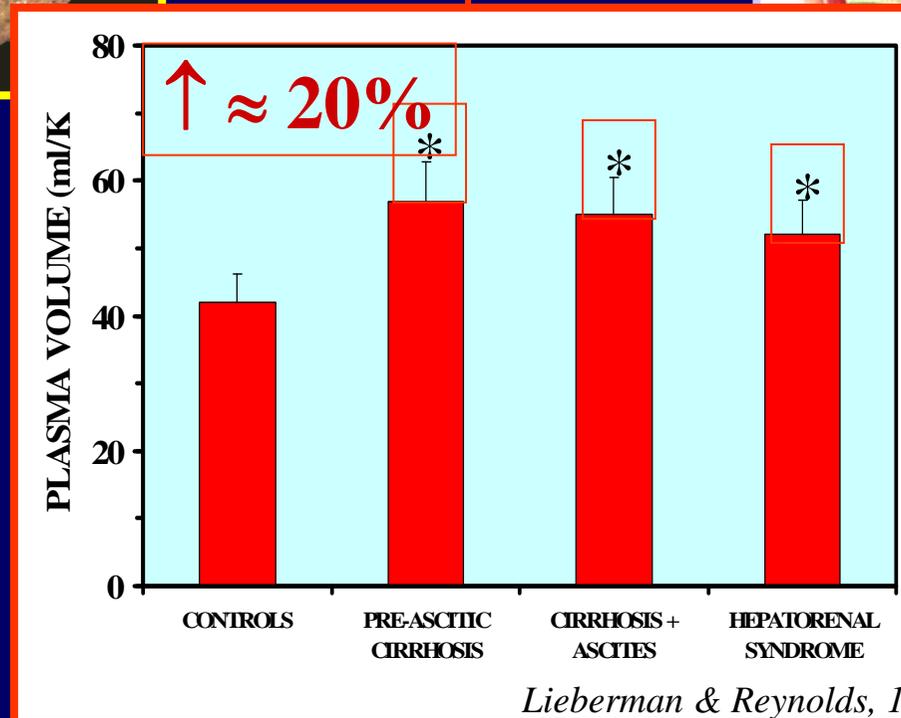
↓ ALBUMINEMIA



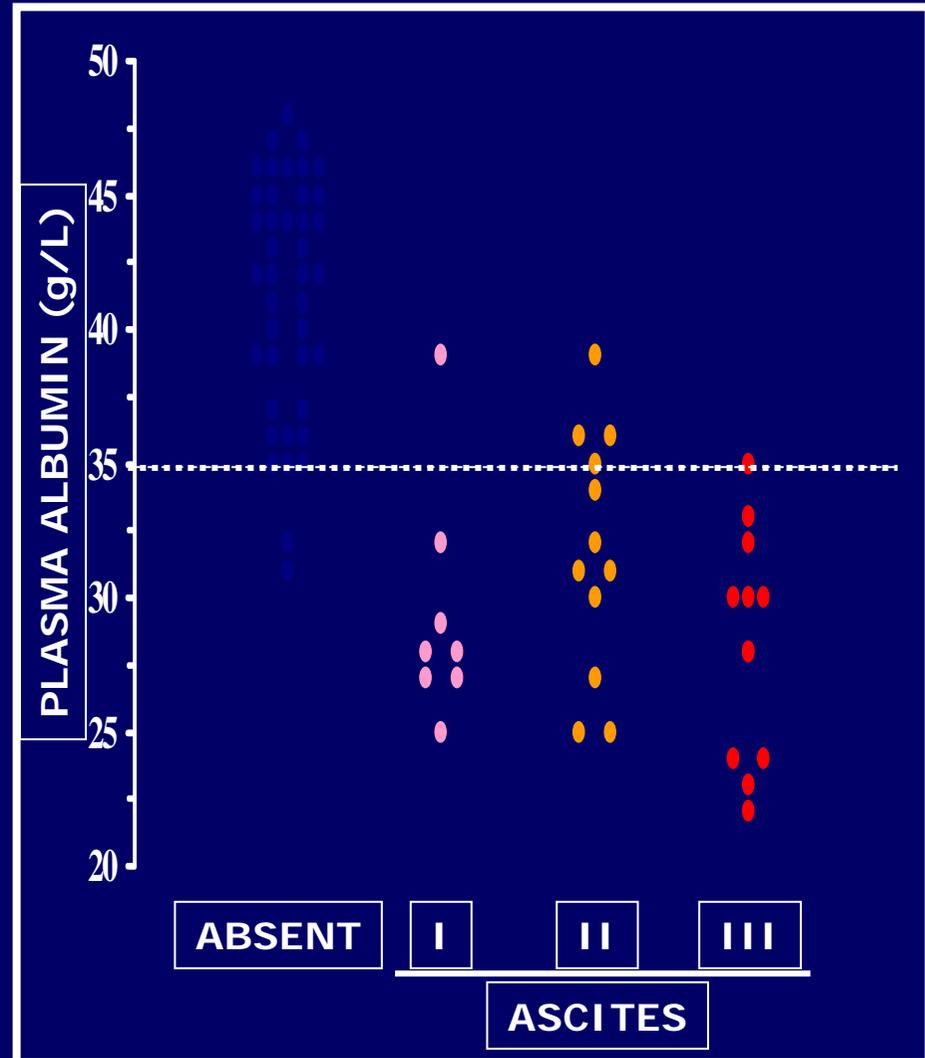
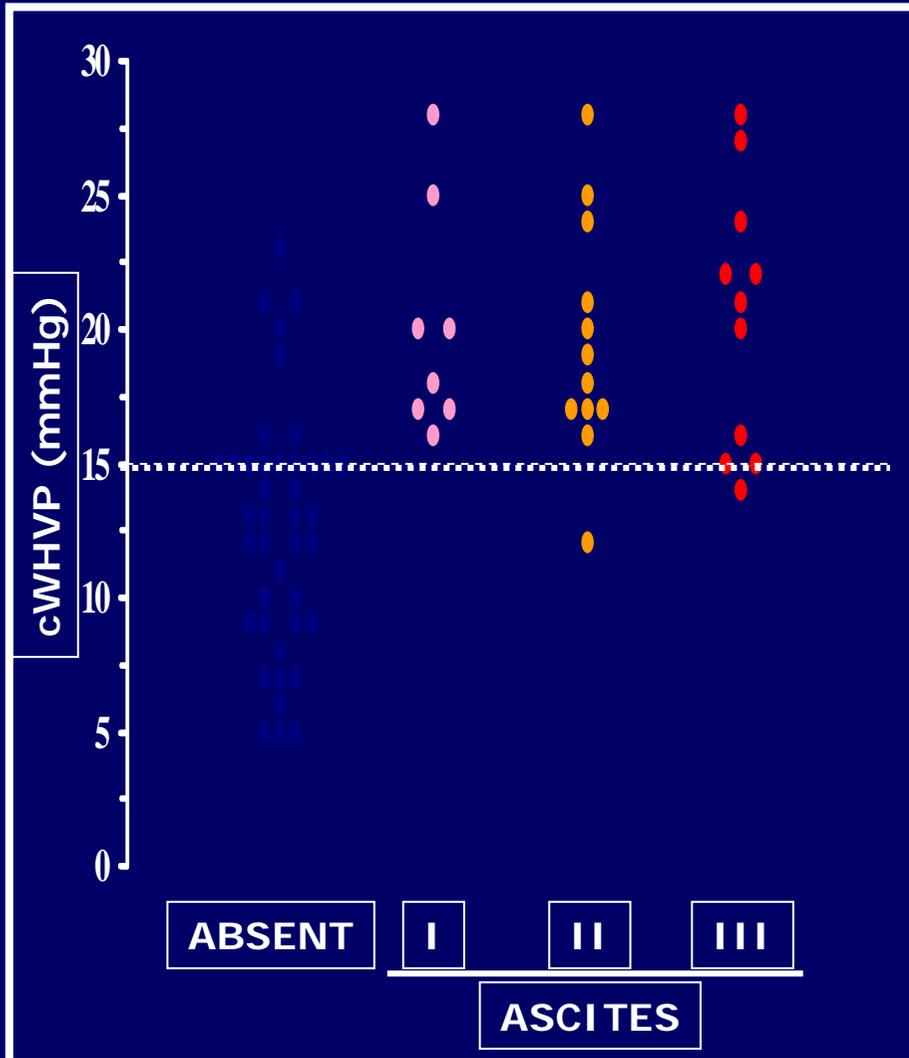
↓ sintesi



↑ TTT_{alb}



ALBUMINEMIA E PRESENZA DI ASCITE



Wood et al., 1987

Teoria della vasodilatazione periferica

Ipertensione portale

Vasodilatazione splancnica

Riduzione resistenze periferiche

Diminuzione volemia efficace

Attivazione SRAA, SNS

Ritenzione idrosodica

Ripristino Volemia efficace

Normalizzazione attività
sistemi natriuretici

Normalizzazione escrezione
acqua e sodio

No ascite

Mancato Ripristino
Volemia efficace

Attivazione persistente
sistemi natriuretici

Ritenzione idrosodica
progressiva

Ascite

Orientamento Diagnostico Mediante Esame Obiettivo (2)

- Eritema palmare, presenza di "spider nevi", di collaterali della parete addominale, "fetor hepaticus" = malattia epatica
- presenza di varici dorsali = occlusione della vena cava inferiore
- Nodulo di Sister Joseph suggestivo di carcinosi peritoneale
- Vene del collo turgide e del circolo venoso superficiale del cranio = pericardite costrittiva
- Anasarca = nefropatie o insufficienza cardiaca

Patogenesi Sindrome Epato-Renale

- **Ipoperfusione renale come conseguenza diretta della malattia epatica e non delle alterazioni emodinamiche che l'accompagnano**
- **ipoperfusione renale come conseguenza delle alterazioni dell'emodinamica sistemica e la sindrome epatorenale è la manifestazione estrema della riduzione del volume plasmatico efficace presente nella cirrosi epatica**