

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

FISIOLOGIA D'ORGANO #N 3

VIRUS C e E, CIRROSI EPATICA, IPERTENSIONE PORTALE, MALATTIA DELLE VIE BILIARI

Prof: Ruscica – 06.10.2021 – Autore: Chiara Lonobile – Reviewer: Michele Andreola

VIRUS C

L'epatite del virus C è appunto data dal virus C; questo virus è a RNA e la sua peculiarità consiste nel fatto che è un virus in grado di cambiare le proteine dell'envelope.

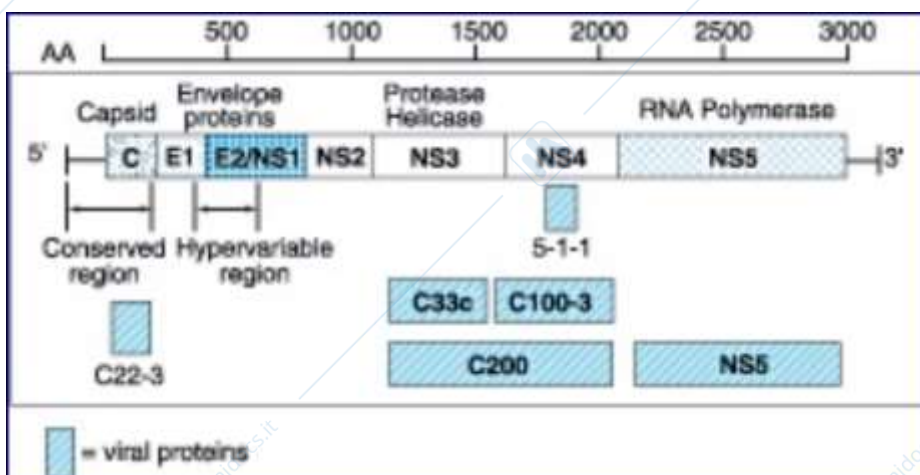
Questo è un problema, ad esempio, per gli screening; infatti, quando viene messo a punto un metodo di screening, esso si basa sulla ricerca di 3 o 4 proteine tipiche dell'envelope; tuttavia, se il virus muta le proteine dell'envelope, esse non verranno più riconosciute dal metodo di screening. Infatti, in tali metodi, vengono utilizzati dei primer, disegnati appositamente per andare a ricercare una determinata sequenza; se, però, questa sequenza è mutata, non verrà riconosciuta.

Ciò è stato un problema nelle trasfusioni; infatti, i donatori venivano sottoposti a screening, ma, se la sequenza era mutata, essa non veniva riconosciuta e chi poi riceveva la trasfusione veniva infettato dal virus dell'epatite C.

Il fatto che il virus muti ha anche comportato la non possibilità di produrre un anticorpo. Infatti, iniettando un determinato epitopo in un soggetto che decideva di vaccinarsi, questi sviluppava anticorpi contro quel determinato epitopo; tuttavia, il soggetto produceva anticorpi contro una sequenza che poi, però, cambiava.

Le varianti, infatti, creano delle diverse sequenze, in modo tale che non vengano riconosciute dagli anticorpi. (L'anticorpo, infatti, riconosce l'epitopo, che è una sequenza molto corta -> la sequenza è molto corta, proprio per essere riconosciuta dall'anticorpo).

L'incubazione del virus C va da 15 a 160 giorni.



costante, che non muta.

In questa immagine, vengono riportate le storiche sequenze; ad oggi, si producono delle sequenze che riconoscano la regione NS5 nell'RNA polimerasi; infatti, tale regione è una porzione

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

Le glicoproteine del rivestimento della capsula sono codificate da regioni genomiche localizzate in una regione ipervariabile, quindi non si può sviluppare né un'immunità naturale né un'immunità in seguito alla somministrazione di un vaccino.

L'RNA del virus è stato evidenziato nel liquido seminale, nelle urine, nelle feci e nelle secrezioni vaginali, mentre è dubbia la sua presenza nella saliva. La trasmissione transplacentare (cioè durante il periodo della gestazione) e quella sessuale sono rare.

La via di trasmissione principale risulta essere quella per via ematica.

VIRUS E

È un virus raro al di fuori delle zone endemiche; nei paesi occidentali è difficile che si manifesti. La trasmissione è di tipo oro-fecale e la principale sintomatologia consiste nella manifestazione dell'ittero e negli stati simil-febbrili/simil-influenzali.

Riassumendo quanto detto, è possibile evidenziare (in generale):

- **FASE PRODROMICA** -> è la fase che precede la manifestazione dell'ittero; è importante nell'epatite di tipo A, che è quel tipo di epatite in cui si ha la massima infettività nella fase prodromica. Si ha, infatti, la massima espulsione del virus, attraverso le feci, ma, non avendo l'ittero, non ci si accorge di averla; non avendo il fenotipo, si può incorrere più facilmente nel contagio. Inoltre, nella fase prodromica, si assiste anche a disturbi gastrointestinali, accompagnati da alterazione del gusto e dell'olfatto
- **FASE ITTERICA** -> è caratterizzata da urine scure, feci chiare, prurito e ittero. Le urine sono scure a causa dell'alterazione del metabolismo della bilirubina; nelle epatiti, la iperbilirubinemia è di tipo misto. Le feci chiare diventano alcoliche e questo è sempre dato dalla iperbilirubinemia, mentre il prurito è dato dal depositarsi dei sali biliari. Questa fase, inoltre, è caratterizzata da epatomegalia dolorosa: l'epatomegalia è l'espansione del fegato; si prova dolore quando il fegato si espande troppo e la capsula, che è innervata, dà il segnale del dolore.

Nel 10-20% dei casi, si assiste anche a splenomegalia (ingrossamento della milza). I pazienti con epatite di tipo C sono spesso anitterici, mentre il virus di tipo A è quello che più frequentemente, perlomeno nell'adulto, dà febbre e ittero. Bisogna però

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

ricordare che, nell'epatite di tipo A, l'ittero è tardivo, cioè si manifesta quando ormai la viralità/forza replicativa del virus si è attenuata. La sclera degli occhi diventa gialla.

Epatite – esami di laboratorio:

- i valori biochimici indicano che si ha una iperbilirubinemia di tipo misto: nella normalità, i valori sono <1.2 mg/dl, mentre qui diventano >10 mg/dl;
- le transaminasi, cioè gli enzimi epatici, risultano essere molto elevate;
- si hanno gli enzimi che indicano la colestasi, a livello della colecisti, moderatamente elevati: i valori della fosfatasi alcalina tendono ad elevarsi moderatamente;
- si ha ipoglicemia: il fegato, infatti, si occupa della gluconeogenesi;
- l'urina di solito è positiva sia per la bilirubina che per l'urobilinogeno.

Fase di guarigione: per diverse settimane possono permanere debolezza e malessere, il fegato può rimanere ingrossato e i test biochimici possono restare alterati. La guarigione dall'epatite B è quella più lunga tra le epatiti: ci vogliono 3-4 mesi.

Se l'epatite acuta non guarisce entro 6 mesi, viene definita epatite cronica.

Per questo, è importante verificare la presenza degli anticorpi di superficie; nel caso dell'epatite B, poiché il virus è a DNA, bisogna verificare anche la presenza del DNA.

Un virus a DNA potrebbe essere sotto forma di episoma (non replicativo), ma potrebbe comunque trovarsi all'interno della cellula.

Oltre alle epatiti virali, vi sono anche altre eziologie delle epatiti; in particolare, si possono avere:

- **epatiti autoimmuni** -> si ha la presenza dei linfociti T citotossici. Sono caratterizzate da necrosi cellulare, che, a sua volta, porta all'aumento degli enzimi circolanti, quindi, da un punto di vista dell'analisi biochimica, gli enzimi di funzionalità epatica non sono più nella norma. Si assiste, inoltre, alla fibrosi; infatti, in seguito ad un processo infiammatorio o di riparo, si ha la deposizione di tessuto di riparo, ricco di collagene;
- **epatiti causate da farmaci**, che, a loro volta, possono essere di tipo intrinseco (prevedibili) o idiosincrasico (imprevedibili). Un classico esempio di farmaco in questione è il paracetamolo; al giorno, è possibile assumere fino a 4000 mg o 4 g di paracetamolo.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

Inoltre, tossine vegetali e industriali possono avere lo stesso impatto di altri farmaci a livello epatico.

L'epatotossicità può essere prevedibile, quando il meccanismo tossico è diretto e correlato con la dose (caso ad esempio del paracetamolo) oppure imprevedibile (cioè idrosincretica), quando la reazione non è dose dipendente e il meccanismo tossico si riteneva prevalentemente di tipo immunologico. Questo secondo caso si verifica, ad esempio, quando si viene a contatto con una sostanza che si pensava non potesse dare alcun problema e invece lo dà: questo dipende anche dalla variabilità individuale, data ad esempio da un particolare polimorfismo.

Metabolismo epatico dei farmaci

Il metabolismo epatico dei farmaci inizia con l'ossidazione o la metilazione da parte dei citocromi P-450 (reazione di fase uno); seguono poi glucoronazione o solfatazione (reazione di fase due o coniugazione), che sono reazioni di coniugazione che, ad esempio nel caso della bilirubina, permettono di eliminarla e renderla idrosolubile, facendo sì che non vi sia un accumulo nell'organismo (l'accumulo porta alla iperbilirubinemia).

L'effetto di agenti tossici/farmaci può essere un effetto epatotossico diretto oppure indiretto; il secondo è il caso ad esempio in cui si viene a contatto con delle sostanze che determinano una deplezione di glutatione. Il glutatione è importante per le fasi di inattivazione, quindi una deplezione di glutatione impedisce l'inattivazione dei composti tossici attraverso la glutatione-transferasi. Un altro esempio è l'inibizione di un enzima che rende, attraverso la coniugazione, la sostanza idrosolubile.

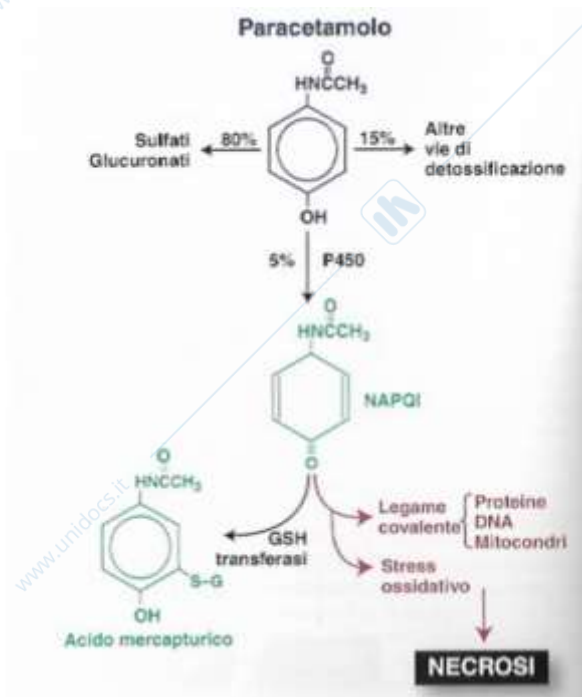
La differenza con il danno epatotossico diretto sta nel fatto che in questo caso hanno un ruolo determinante le specifiche reattività metaboliche dei diversi soggetti, con una conseguente diversa cinetica di formazione dei metaboliti tossici, probabilmente legata a polimorfismi genetici, nella via di metabolizzazione dei farmaci.

Oltre ai polimorfismi, ci potrebbero essere delle interazioni farmaco-farmaco, che possono determinare, andando a lavorare sui diversi citocromi, la maggiore o minore biodisponibilità di un farmaco.

È assolutamente da evitare l'assunzione di paracetamolo per la cefalea post-alcolica o la codeina, contenuta in alcune associazioni farmacologiche di codeina e paracetamolo.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

Meccanismo biochimico



A partire dal paracetamolo, il citocromo P450 dà origine ad un intermedio (un benzochinone), che viene inattivato, attraverso la glutazione transferasi, ad acido mercapturico, che è idrosolubile (non tossico). La parte tossica, invece, si lega covalentemente a proteine, DNA e mitocondri.

Questo sistema funziona fisiologicamente fino a quando si assumono 4 g al giorno.

Se, invece, si ha un'assunzione di ad esempio 8 g al giorno, significa che si ha una dose eccessiva del precursore e anche se la glutazione transferasi funzionasse al 100% si

avrà un eccesso del benzochinone. L'eccesso di benzochinone si legherà covalentemente a proteine, DNA e mitocondri e creerà stress ossidativo.

L'effetto indiretto si può verificare quando si assumono meno di 4 g al giorno di paracetamolo, ma si ha un deficit genetico della glutazione transferasi oppure c'è stata l'assunzione di un farmaco che inibisce la glutazione transferasi: in questo caso, si ha un eccesso dell'intermedio tossico.

Mentre l'assunzione oltre i 4 g può essere prevedibile, l'assunzione inferiore o massimo 4 g al giorno che dà una reazione avversa non è prevedibile, perché appunto si può avere qualcosa che interferisce con la glutazione transferasi.

Quindi, il paracetamolo è metabolizzato soprattutto attraverso glucoronidazione e solfatazione. Il 5% forma l'intermedio tossico: questa frazione è metabolizzata attraverso il sistema di ossidazione microsomiale, con formazione di un elettrofilo attivo, ossia N-acetil-p-benzochinone (NAPQI).

Nota dello sbobinatore: per l'esame, è importante ricordare che si forma un intermedio benzochinonico, non è necessario disegnare la struttura.

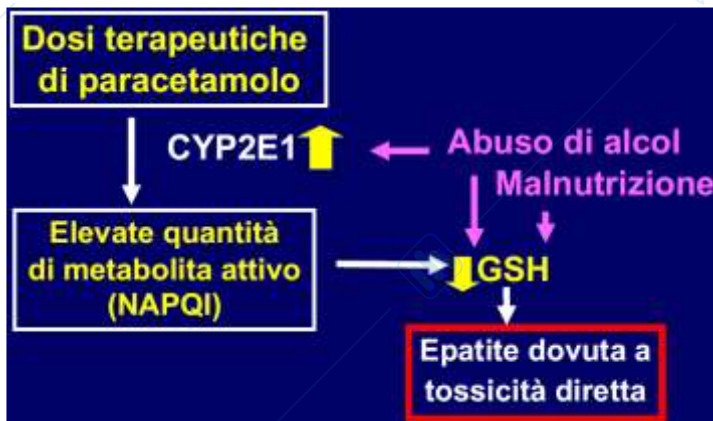
Il benzochinone è responsabile dell'epatotossicità dopo l'ingestione eccessiva di paracetamolo. Questa è quindi una via prevedibile.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

A dosi normali, si formano solo piccole quantità di N-acetil-p-benzochinone, che vengono inattivate dal glutatione. Dopo dosi elevate di paracetamolo, si formano dosi elevate di NAPQI, che non possono essere inattivate dal glutatione disponibile a livello epatico e neanche dalla glutatione trasferasi (la glutatione trasferasi trasferisce glutatione).

Fino a 4 g, il sistema, sia per la quantità di glutatione, sia per attività della glutatione trasferasi, riesce fisiologicamente ad inattivare il 5% dell'intermedio tossico che viene formato. L'intermedio si lega alle proteine degli epatociti e determina morte cellulare, perché è elettrofilo. Il danno può essere prevenuto mediante la somministrazione di composti sulfidrilici nucleofili che reagiscono preferenzialmente con l'elettrofilo, prevenendo l'eccessivo impoverimento di glutatione.

Come detto, l'effetto tossico potrebbe essere dato da un deficit della glutatione trasferasi o un deficit del glutatione che viene trasferito dalla glutatione trasferasi.



L'induzione del sistema microsomiale e la malnutrizione possono aumentare la tossicità di metaboliti reattivi; se un soggetto prende dosi terapeutiche di paracetamolo, non avrà alcun problema. Tuttavia, se assume dosi terapeutiche di paracetamolo e contemporaneamente ha un abuso di

alcol, l'abuso di alcol attiva degli enzimi inducibili: tale attivazione fa sì che, invece di formarsi un 5% dell'intermedio tossico, se ne formi di più. Se si forma una percentuale maggiore, il sistema non è in grado di sopperire, perché non ha abbastanza attività della glutatione trasferasi, ma neanche abbastanza glutatione da trasferire.

La malnutrizione determina un'inattività della glutatione-transferasi.

Il consumo a lungo termine di alcol induce il sistema enzimatico CYP2E1, che permette la formazione dell'intermedio epatotossico, mentre il digiuno prolungato esaurisce le scorte di glutatione epatico; in individui a digiuno è stata osservata epatotossicità dopo l'assunzione di una modesta overdose di paracetamolo (anche a 5 g/dl, questi individui possono avere epatotossicità).

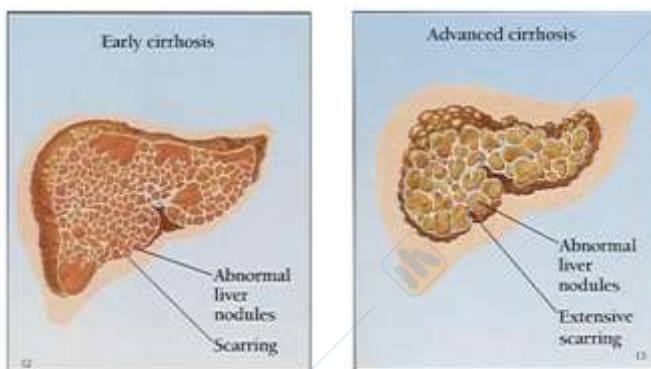
Trattamento dell'intossicazione da paracetamolo: la somministrazione di acetil-cisteina stimola la sintesi epatica di glutatione: si agisce, quindi, aumentando il substrato che va a tamponare, sperando che l'attività enzimatica sia efficiente al 100%. L'acetil-cisteina va somministrata ogni 4 ore per 72 ore entro le 24-36 ore dal danno.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

CIRROSI EPATICA

La cirrosi epatica può essere dovuta al consumo di alcol e porta alla deposizione di materiale fibroso (origine simile al collagene): si viene a creare una fibrosi diffusa. A livello del sinusoidale, se si ha la fibrosi, il sinusoidale perde la sua anatomia caratteristica e, poiché vi sono diversi vasi che diventano fibrotici, aumenta la resistenza al flusso sanguigno; si verifica, quindi, un aumento della resistenza vascolare offerta dall'organo al flusso venoso portale (ricordare infatti che vi sono la vena porta e l'arteria epatica).

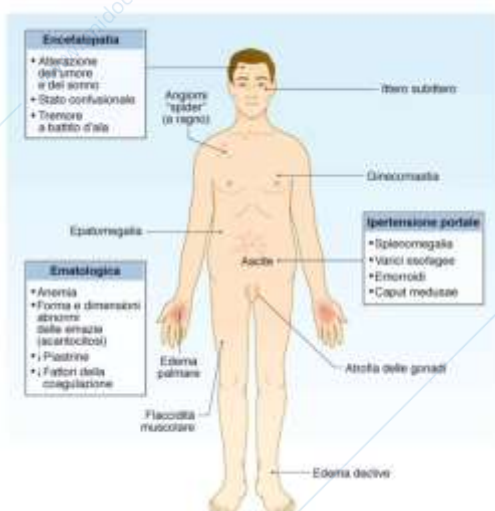
Si formano dei noduli rigenerativi, formati dalla proliferazione di epatociti che creano una distorsione al letto vascolare e alla struttura del lobulo epatico. Nell'alterazione della struttura del lobulo epatico potrebbero esservi anche dei casi di iperbilirubinemia; infatti, se si ha una distorsione del lobulo epatico, anche i dotti cistici potrebbero riversare parte del loro contenuto nella vena centro lobulare, che fa parte della triade portale.



In questa immagine, è possibile osservare le differenze tra un fegato nelle prime fasi della cirrosi e uno nella cirrosi avanzata, dove si notano i noduli di tipo rigenerativo.

La fibrosi e la distorsione dei sinusoidi producono un aumento della pressione

nel sistema di perfusione epatico della vena porta: questo viene definito ipertensione portale.



In questa figura, si osserva l'ascite, che è l'accumulo di liquidi e proteine a livello dell'addome: si ha un accumulo fino a 2L. Vi potrebbero essere anche la formazione dell'ittero, alterazione dell'umore e del sonno; infatti, si ha il ciclo dell'urea alterato e si formano degli intermedi di reazione neurotossici, che possono dare alterazione delle percezioni. Si ha iperammoniemia, correlata appunto ad un alterato ciclo dell'urea a livello epatico. La capacità di metabolizzare l'ammoniaca, derivata da metabolismo amminoacidico e prodotta dalla flora batterica, è compromessa. I livelli di azotemia (azoto

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

restrittiva e quindi, dopo il trapianto, inseriscono nell'alimentazione così tanti alimenti che poi li portano a diventare diabetici.

Si ha anche l'apertura dei canali anastomotici, delle varici esofagee e delle emorroidi e si verifica il caput medusae.

Inoltre, si ha la diminuzione dei fattori della coagulazione legati alla vitamina K: vi è un'alterata produzione di acidi e sali biliari e questo comporta un minore assorbimento dei prodotti liposolubili e la vitamina K è una vitamina liposolubile.

Gli epatociti perdono la capacità di sintetizzare i fattori della coagulazione, tranne quello di Von Willebrand, e di attivare quelli della vitamina K-dipendenti; vi è una minore sintesi e una minore captazione della vitamina K.

Il tempo di protrombina costituisce il miglior modo per monitorare le carenze; il tempo di protrombina è il tempo necessario per la coagulazione. Spesso, in questa condizione, le piastrine sono ridotte, a causa di un ipersplenismo. Si assiste, quindi, a diatesi emorragica (non si ha coagulazione).

Si hanno anche degli edemi, a livello degli arti inferiori, dovuti all'alterata produzione dell'albumina (ipoalbuminemia -> viene prodotta meno albumina da parte del fegato): diminuisce la pressione oncotica plasmatica e questo determina la presenza di edemi a fovea e ascite.

Si hanno anche l'edema palmare e l'atrofia delle gonadi, dovuta ad un metabolismo alterato degli estrogeni; questo è noto come iperestrogenismo, che consiste in un eccesso di estrogeni. Nel sesso maschile, un eccesso di estrogeni può portare anche a ginecomastia.

Nel maschio, l'iperestrogenismo è dovuto all'incapacità di metabolizzare gli estrogeni e i chetosteroidi (si ha quindi anche un eccesso di steroidi), che vengono poi aromatizzati (trasformati) a estrogeni, soprattutto nel tessuto adiposo; infatti, il tessuto adiposo presenta l'enzima aromatasi, che trasforma il primo anello, determinando l'ormone di tipo femminile. I segni clinici dell'iperestrogenismo sono la ginecomastia, l'atrofia testicolare (con diminuita spermatogenesi), la presenza di angiomi spider e anormale distribuzione dei peli che presentano una localizzazione di tipo femminile (peli ascellari ridotti, distribuzione dei peli pubici a triangolo rovesciato).

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

I livelli di testosterone libero circolante sono ridotti nel maschio, a causa dell'atrofia testicolare: avendo meno testosterone, si crea poi un'atrofia testicolare, quindi è un circolo vizioso.

SHBG = sex hormone binding globulin; è una globulina che lega il testosterone. Bisogna ricordare che, per quanto riguarda gli ormoni steroidei, quella che agisce è la parte libera, che viene definita nel maschio free testosterone (la quota non sequestrata da SHBG).

La SHBG ha una maggiore affinità per il testosterone che per gli estrogeni e quindi abbassa i livelli di testosterone libero.

La sintesi di SHBG è sotto lo stimolo degli estrogeni; se si ha un iperestrogenismo e si hanno più estrogeni presenti, gli estrogeni stimolano la sintesi di SHBG e quindi si avrà meno testosterone e, come conseguenza, si ha l'atrofia testicolare.

I soggetti obesi hanno più SHBG, quindi hanno meno testosterone libero; per questo, sono più soggetti ad avere ipogonadismo, patologia che porta ad una diminuzione dei livelli circolanti di testosterone. In un soggetto obeso, per vedere se è ipogonadico, bisogna misurare sia il testosterone totale che quello libero e la quantità di SHBG.

Negli alcolisti, l'etanolo diminuisce direttamente la sintesi di testosterone, interferendo, a livello testicolare, con il legame LH (ormone luteinizzante) ai recettori presenti sulla membrana delle cellule del Leydig.

Inoltre, l'alcol diminuisce la secrezione di LH e FSH da parte dell'ipofisi anteriore.

L'ipotalamo produce un ormone, ossia il GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), che va a livello dell'ipofisi, dove si formano LH e FSH, che, a livello delle gonadi, permettono il rilascio degli ormoni circolanti.

Iperaldosteronismo secondario

Si assiste anche a iperaldosteronismo secondario; l'aldosterone è un ormone che, a livello del corticosurrene, regola il canale del sodio ENaC. Il canale del sodio permette agli ioni sodio di fluire (di entrare). In base al fatto che entrino o escano ioni sodio, cambia anche la quantità di acqua; cambiando l'acqua, cambia anche il volume e quindi cambia la pressione (infatti, un soggetto iperteso deve ridurre l'apporto di sale con la dieta).

Questo iperaldosteronismo è secondario perché il difetto non è dovuto ad una determinata cellula che produce un ormone, ma è dovuto a qualcos'altro.

L'iperaldosteronismo secondario non è dovuto solo ad alterato metabolismo dell'aldosterone da parte del fegato, ma anche e soprattutto all'alterata distribuzione del volume plasmatico tra i compartimenti intra ed extra vascolare. Infatti, se l'organismo

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

percepisce una diversa quantità di volume plasmatico (e quindi sta aumentando la pressione), reagirà producendo più aldosterone; infatti, l'aldosterone permette di ridurre la quantità di liquidi presenti nell'organismo.

L'iperaldosteronismo secondario porta ad edemi periferici e ascite.

Altri fenotipi che si potrebbero manifestare sono ipoglicemia, mal assorbimento (ridotta sintesi di acidi e sali biliari) e ittero.

Si può assistere inoltre ad alcalosi respiratoria cronica: i prodotti tossici che derivano da un alterato metabolismo epatico sovrastimolano i centri respiratori e quindi aumenta l'eliminazione di CO₂; è come se i pazienti iperventilassero.

Si può avere anche osteoporosi; infatti, nella cirrosi, è frequente, per ridotto assorbimento e ridotta sintesi della vitamina D e ridotta assunzione di calcio.

IPERTENSIONE PORTALE

È l'aumento della pressione nel sistema portale epatico. La pressione nella vena porta è normalmente di 5-10 mm/Hg, perché la resistenza ai sinusoidi epatici è bassa. Si verifica ipertensione portale quando questa pressione supera i 20-25 mm/Hg. Se la pressione supera i 20-25 mm/Hg, si rischia di avere problemi a livello della vena porta; se si verifica una rottura della vena porta, si va incontro all'infarto, visto che la vena porta collega l'intestino al fegato.

L'ipertensione portale può essere causata dalla non corretta anatomia del fegato in presenza di infiammazione, dall'ascite o dalla splenomegalia (milza ingrossata).

I canali anastomotici si trovano tra il sistema portale (nella vena porta) e la circolazione venosa sistemica (varici esofagee, a livello ombelicale e a livello delle emorroidi); permettono al sangue venoso di by-passare il fegato.

By-passando il fegato, non si verifica la detossificazione e si potrebbe andare incontro all'encefalopatia di tipo epatico.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

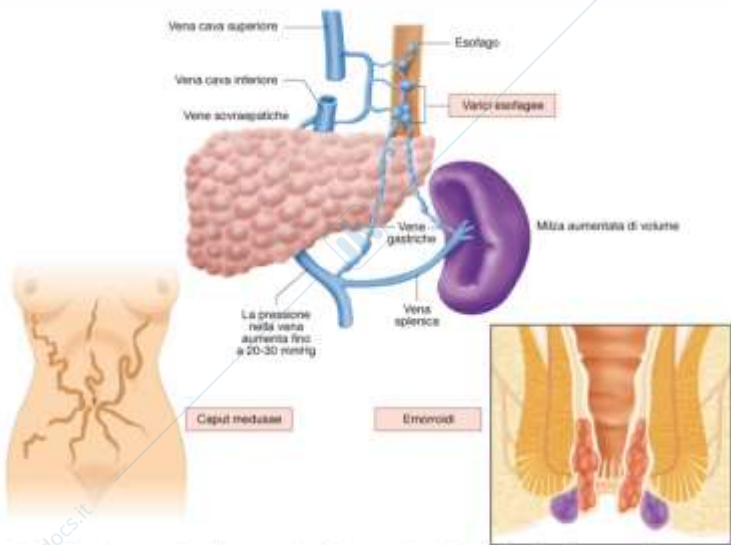


FIGURA 16-19 ▶ La presenza di canali anastomotici tra il sistema portale e la circolazione sistemica permette al sangue portale di defluire nel sistema venoso sistemico bypassando il fegato in caso di ipertensione portale. Questi canali anastomotici, presenti a livello dell'esofago inferiore, nell'area perianale e a livello ano-rettale (stato emorroidario), sono normalmente chiusi e si aprono quando aumenta la pressione venosa nel sistema portale. A lungo andare la pressione sanguigna può causare dilatazioni varicose (varici) per cedimento della parete che, sia a livello esofageo che emorroidario, possono determinare emorragie.

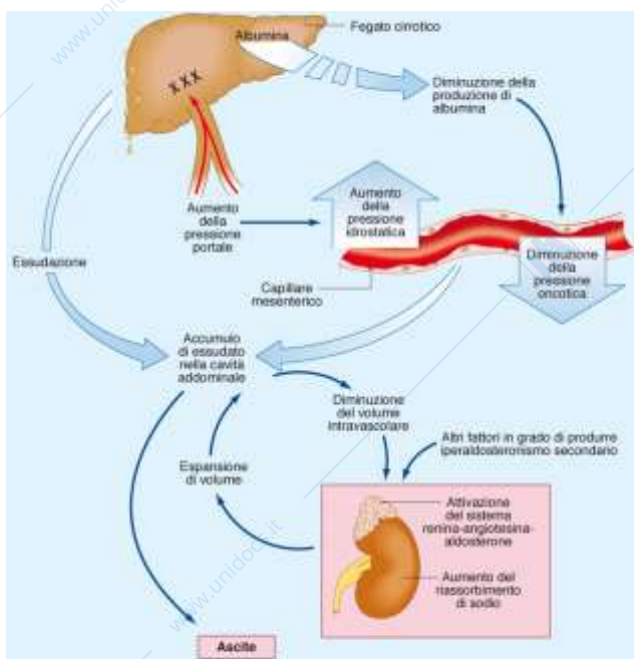
Nell'immagine, il fegato presenta i noduli rigenerativi, quindi è come se fosse un fegato cirrotico. Quando aumenta la resistenza, aumenta la pressione; invece di rompere la vena, si aprono i canali anastomotici. I canali anastomotici, però, sono sottili, quindi vanno incontro più facilmente a rottura.

In un alcolista, si può verificare morte per diatesi

emorragica e rottura delle vene esofagee.

L'ascite è un accumulo di liquido trasudatizio nella cavità peritoneale in seguito ad aumento di pressione idrostatica. Le cause di ascite sono:

- Ipertensione, ossia l'aumento della pressione, che determina la formazione di liquido trasudatizio che si raccoglie nella cavità addominale.
- L'ipoalbuminemia (minore produzione di albumina), che determina una riduzione della pressione oncotica.
- La distorsione dei sinusoidi e dei vasi linfatici fa sì che ci sia la fuoriuscita della linfa.



Nell'ascite, quindi, ci sono sia proteine che linfa.

Nell'ascite, vi è un aumento della pressione idrostatica, che fa sì che dai capillari mesenterici vi sia una fuoriuscita del materiale che circola all'interno dei capillari (materiale trasudatizio), una diminuzione della pressione oncotica e l'accumulo di essudato, che passa nella cavità addominale.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

Poiché il liquido fuoriesce dai vasi circolanti, il rene ne percepisce di meno e produce più aldosterone (l'aumento dell'aldosterone porta ad un aumento del riassorbimento di sodio) e quindi si avrà un maggiore richiamo di acqua; richiamando più acqua, aumenta la pressione. In seguito a iperaldosterismo secondario, si verifica l'aumento di acqua e sodio; ci sono 4 ipotesi:

- passaggio di liquido dal letto vascolare nella cavità addominale con diminuzione del volume circolante;
- eccessivo riassorbimento di acqua e di sali da parte del rene in assenza di deplezione di volume;
- vasodilatazione periferica che causa ipotensione -> se c'è una vasodilatazione periferica, le vene non riescono a spingere bene il sangue e c'è un ristagno a livello degli arti periferici, che porta ad ascite e fovea;
- elevati livelli di adrenalina e noradrenalina potrebbero causare l'attivazione del sistema renina-angiotensina; l'attivazione di tale sistema porta ad un aumento di renina-angiotensina-aldosterone.

A lungo andare, la pressione sanguigna può causare dilatazioni varicose (varici) per cedimento della parete che, sia a livello esofageo che emorroidale, possono determinare emorragie.

MALATTIA DELLE VIE BILIARI

La malattia delle vie biliari porta alla formazione dei calcoli biliari e la bile prodotta dagli epatociti viene immessa nei canalicoli biliari, principalmente tramite trasportatori ABC (ATP binding cassette). I soggetti che hanno polimorfismi negli ATP binding cassette potrebbero avere una aumentata probabilità di formare calcoli biliari.

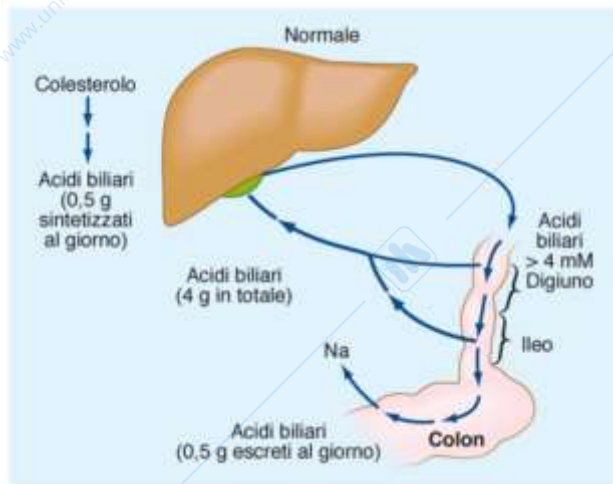
La bile contiene sia acidi che sali biliari, lecitina e colesterolo non esterificato. Gli acidi e i sali biliari, ma anche la lecitina sono solubilizzanti; una variazione nelle percentuali di colesterolo o delle sostanze solubilizzanti determina la formazione dei calcoli.

La bile litogena è la bile di densità e composizione tali da favorire la formazione di calcoli.

Gli acidi biliari primari sono sintetizzati dal colesterolo e secreti nella bile come tali o in gran parte coniugati a dare sali biliari.

I sali biliari e gli acidi biliari sono solubilizzanti, infatti fungono da detergenti e aumentano il riassorbimento degli acidi grassi e delle vitamine liposolubili dall'intestino tenue.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari



Dalla cistifellea, gli acidi biliari vengono secreti nel duodeno e nell'intestino tenue, dove svolgono le loro funzioni, importanti nella digestione.

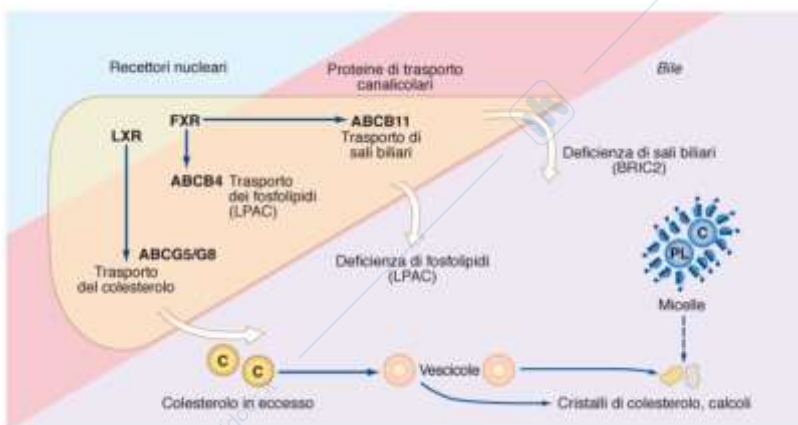
Gli acidi biliari formano delle micelle insieme ai fosfolipidi presenti nella bile e quindi permettono l'emulsione dei grassi e l'assorbimento (a livello intestinale), che, altrimenti, non potrebbe avvenire.

Normalmente, il fegato produce gli acidi biliari e parte di questi vengono riassorbiti, nella circolazione enteroepatica; una parte degli acidi biliari (circa il 5%), però, entra nel colon, dove viene deconiugata dai batteri anaerobi: in questo modo, gli acidi biliari vengono metabolizzati in acidi biliari secondari.

Gli acidi biliari, una volta riassorbiti, giungono a livello epatico, dove vengono riciclati e nuovamente secreti nella bile (circolo enteroepatico degli acidi biliari). Soltanto una piccola parte degli acidi biliari viene eliminata con le feci. Se non avviene la deconiugazione, aumenta la quantità di acidi biliari e quindi colesterolo (perché gli acidi biliari sono fondamentalmente formati da colesterolo) escreti con le feci.

FORMAZIONE DEI CALCOLI BILIARI

Il trasporto della bile avviene tramite i canali ATP binding cassette, che vengono definiti G5/G8; questi canali sono attivati da LXR, che è il sensore degli ossisteroli: a seconda della quantità di ossisteroli ingeriti con la dieta, è possibile diminuire o aumentare la quantità di colesterolo che va all'interno della bile.



Come si vede in figura, vi sono altri canali, cioè ABCB4 e ABCB11, che trasportano rispettivamente i fosfolipidi e i sali biliari.

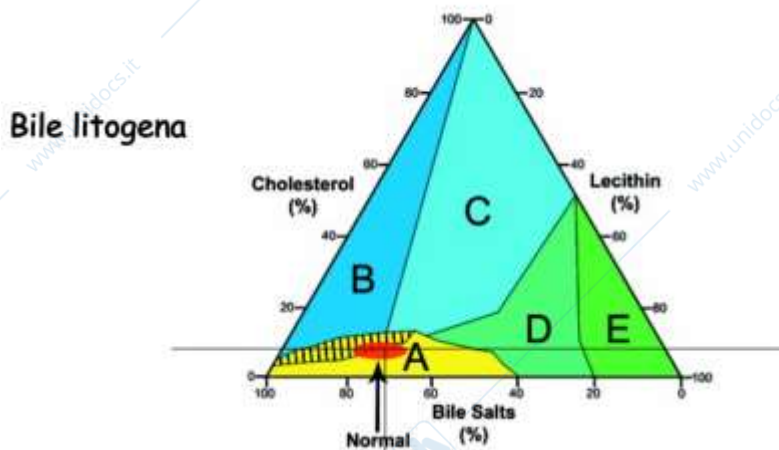
Se un soggetto presenta un polimorfismo a livello di ABCB11, ha una minore

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

secrezione di acidi biliari e quindi potrebbe andare più facilmente incontro alla formazione di una bile di tipo litogena.

Se, invece, si ha un polimorfismo a livello del trasportatore G5/G8 (che sono trasportatori del colesterolo) che comporta un aumento della funzionalità di questo trasportatore, verrà trasportato più colesterolo e verrà alterato l'equilibrio tra colesterolo e solubilizzanti.

La stessa situazione si verifica se si ha un polimorfismo che riduce le proteine di trasporto dei fosfolipidi.



Nota dello sbobinatore: il prof ha espressamente detto che questo triangolo viene spesso chiesto all'esame.

Questo è il triangolo di Admiral, che permette di capire se si forma la bile litogena o meno.

Ai lati del triangolo, si hanno: i sali biliari, il colesterolo e la

lecitina. Come detto, i sali biliari e la lecitina sono solubilizzanti, mentre il colesterolo non lo è; il colesterolo va da 0 a 100. Il punto di equilibrio è la zona gialla: se si è nella zona gialla, difficilmente si formeranno i calcoli (la bile non è litogena). La concentrazione di colesterolo dovrebbe essere 10%, se inizia a salire ci si sposta in una zona "scorretta" e lo stesso si verifica se si ha una diminuzione della quantità di lecitina o sali biliari. Bisogna quindi avere un equilibrio perfetto tra la quantità di colesterolo, quella di lecitina e quella di sali biliari: l'equilibrio perfetto è dove c'è il cerchio rosso.

Questo triangolo permette, ad esempio, in uno studio scientifico, di classificare il rischio. La formazione, infatti, di bile litogena è stata correlata agli eventi cardiovascolari. Andando a vedere qual è il contenuto della bile, è possibile per un determinato soggetto costruire il triangolo di Admiral ed associarlo a patologie cardiovascolari.

Calcoli di colesterolo -> si ha una sovrasaturazione della bile con questo steroide (il colesterolo va oltre il 3-4%). Il colesterolo è una sostanza relativamente idrofoba e, per questo, necessita di essere disperso in acqua; ha quindi bisogno dei solubilizzanti, ossia sali biliari e lecitina.

Fisiopatologia d'organo #N 3 – Prof. Ruscica – Argomento: Virus C e E, cirrosi epatica, ipertensione portale, malattia delle vie biliari

Se la bile è sovrasatura, si cominciano a formare cristalli; quando si verifica il suo accumulo nella cistifellea, i cristalli di colesterolo si aggregano e quindi crescono.

L'aumento della secrezione biliare di colesterolo si può verificare in caso di obesità, diete ipercaloriche, ma si può verificare anche per perdita rapida di peso o assunzione di farmaci ipocolesterolemizzanti.

Anche gli estrogeni aumentano la secrezione di colesterolo biliare; questo spiegherebbe (non è certo, bensì è un'ipotesi) la più alta incidenza delle donne.

L'aumentata secrezione di colesterolo biliare potrebbe verificarsi anche per ridotta contrattilità della cistifellea che ne causa uno svuotamento incompleto: se lo svuotamento non è completo, i calcoli rimangono dentro e tendono ad aggregarsi, diventando più grandi. L'ostruzione crea un aumento della pressione e una distensione viscerale delle vie biliari a monte dell'ostruzione: questo genera il dolore intenso e costante. Si parla di colica biliare, che dura solitamente più di 30 minuti (fino a 4-5 ore).

