

All'interno del lobulo epatico esistono diversità funzionali tra gli epatociti

Gli epatociti delle diverse parti del lobulo hanno diverse caratteristiche metaboliche.

- Gli epatociti al centro del lobulo (zona 3 dell'acino) sono alimentati da sangue relativamente povero di ossigeno, e sono più sensibili al danno da ipossia o da riduzione della perfusione.
- Gli epatociti della zona centrale hanno bassi livelli di enzimi ossidativi, ma hanno elevati livelli di esterasi che generano sostanze intermedie del metabolismo. Queste cellule sono sensibili al danno da alcune sostanze tossiche, quali il paracetamolo (acetaminofen).
- Gli epatociti della periferia del lobulo (zona 1 dell'acino) sono ben nutriti dal sangue e sono resistenti al danno da ipoperfusione, e non sono danneggiati da molti agenti chimici perché mancano degli enzimi che convertono tali sostanze in intermedi tossici.

FATTI PRINCIPALI ►►►

Funzioni principali del fegato

- **Metabolismo glicidico.** Il fegato è il luogo di deposito del glicogene, sorgente principale del glucosio ematico.
- **Metabolismo dei grassi.** Il fegato ha un ruolo centrale nel metabolismo dei grassi e delle lipoproteine, che sono immesse nel plasma per il metabolismo periferico.
- **Metabolismo proteico.** Il fegato è un luogo importante di sintesi proteica, soprattutto per le proteine del plasma. Gruppi importanti di proteine sintetizzate nel fegato sono l'albumina, i fattori della coagulazione, le proteine leganti ferro e rame, e alcune proteine di fase acuta. Il fegato è la sede principale del catabolismo delle proteine e della produzione dell'urea. Parecchi segni e sintomi di epatopatia cronica riflettono un'insufficienza della sintesi di queste vitali proteine del siero.
- **Produzione della bile.** Il fegato secerne la bile, che contiene bilirubina, colesterolo, elettroliti e sali biliari. Anormalità del metabolismo della bile sono alla base dell'Utero.
- **Deposito.** Le scorte epatiche di glicogene, ferro, rame e vitamine liposolubili possono divenire eccessive in alcune condizioni morbose.
- **Detossificazione.** Il fegato detossifica molti metaboliti, in particolare composti azotati, ormoni e farmaci.

La malattia epatica si manifesta con quattro principali entità cliniche

Le principali cause delle malattie epatiche sono le **tossine** (alcol e farmaci), le **infezioni** (virus, batteri e parassiti), i **disturbi di vascolarizzazione e di formazione della bile**, e i **tumori** (sia primitivi sia metastatici).

Le malattie che ne conseguono si presentano con quattro diverse entità cliniche.

–**L'epatite acuta** si osserva in malattie che causano necrosi delle cellule epatiche, con conseguente infiammazione

–**L'epatite cronica** si manifesta quando c'è un'infiammazione continuativa. Quest'ultimo evento può essere causato da molti fattori e spesso porta a fibrosi.

–**Colestasi** provocata danno delle vie biliari epatiche o extra-epatiche

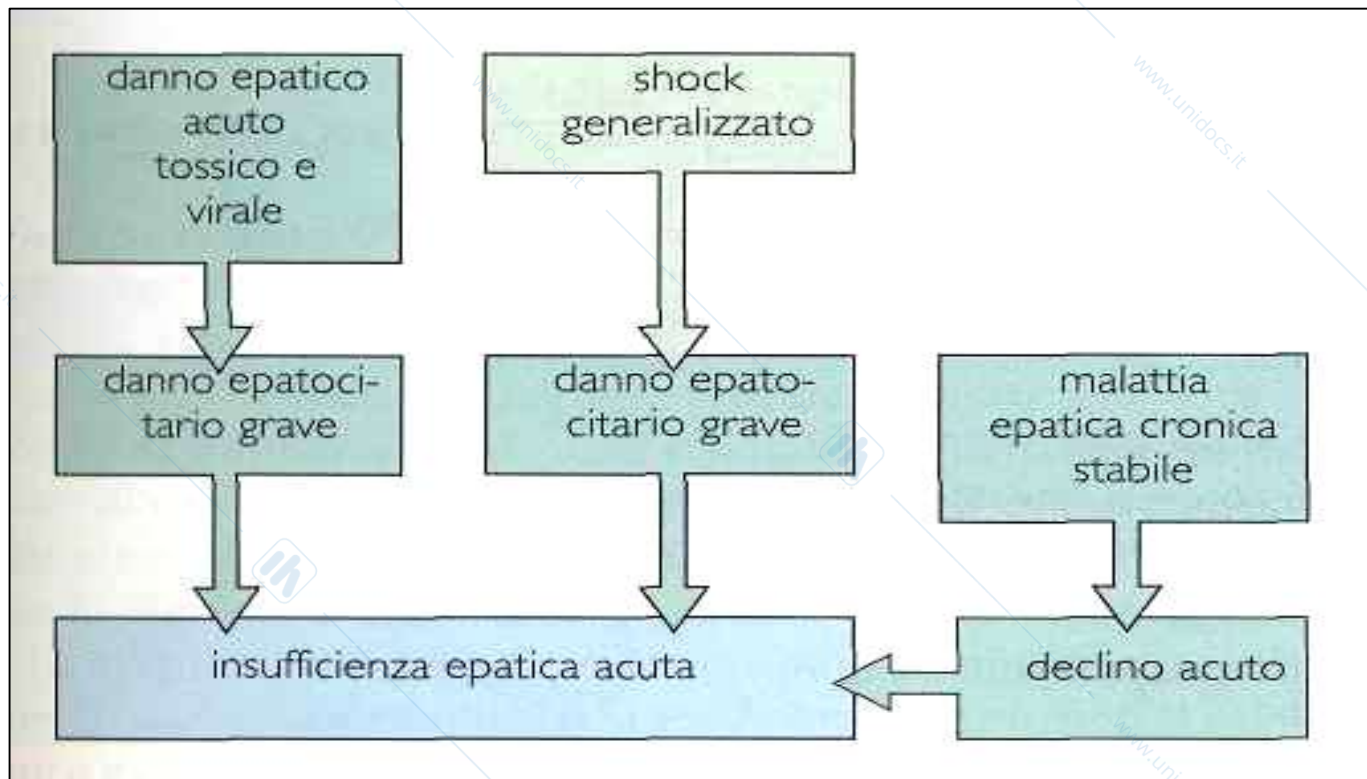
–**Cirrosi epatica** un punto di arrivo comune a danni epatici prolungati di qualunque natura, in cui il fegato mostra una cicatrizzazione estesa associata con la formazione di noduli di cellule epatiche rigeneranti. Lo sviluppo di questo tipo di risposta causa una distorsione dell'architettura epatica e aumenta la pressione nei vasi sanguigni del distretto portale (ipertensione portale).

Le malattie del fegato di regola provocano alterazioni delle principali funzioni dell'organo, e in particolare ittero, difetto di sintesi e difetto di detossificazione.

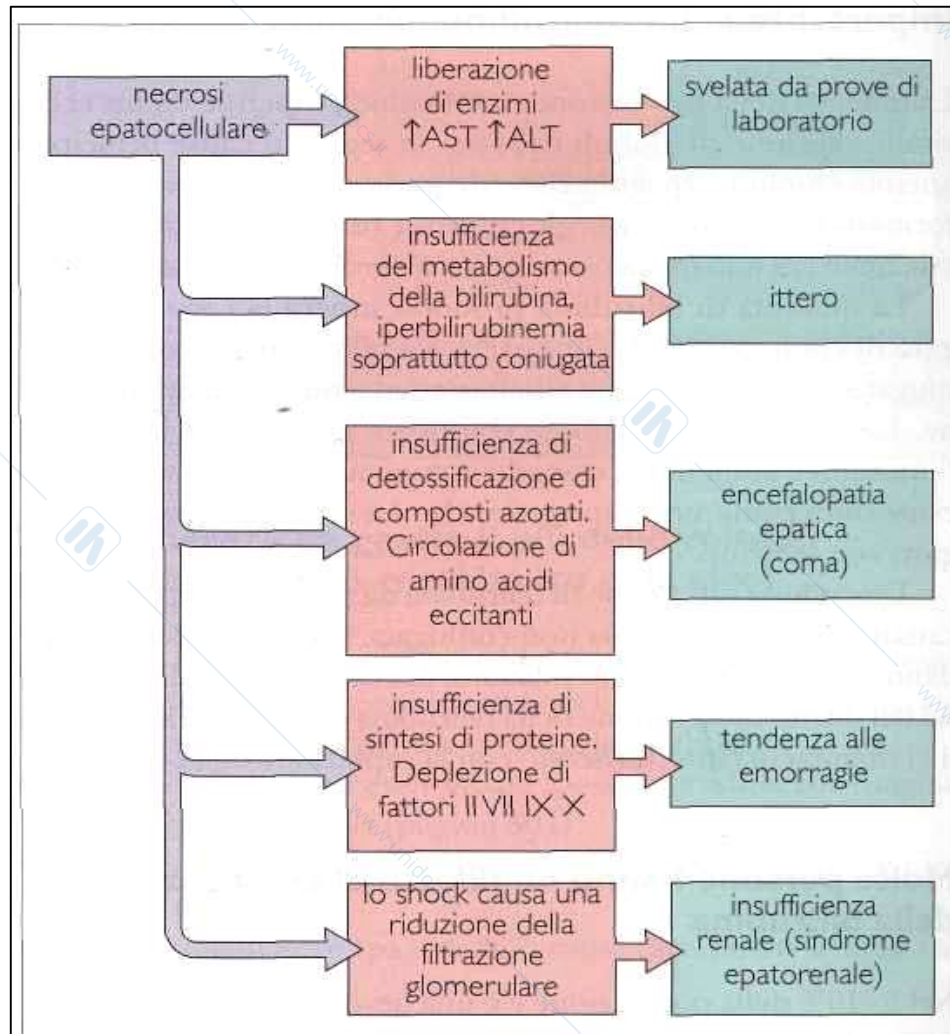
L'insufficienza epatica acuta provoca ittero, coma e tendenza alle emorragie

L'insufficienza epatica acuta, che si sviluppa quando c'è stato un danno della maggior parte delle cellule epatiche tale da compromettere in maniera critica la funzione epatica, si osserva in tre situazioni cliniche principali:

- Dopo un grave danno epatico, ad esempio come conseguenza di un'estesa necrosi epatocitaria o di un danno metabolico.
- Dopo un grave shock generalizzato, come parte di un'insufficienza di più organi (con ARDS e insufficienza renale acuta).
- Come declino acuto in corso di una malattia cronica stabile del fegato, provocato di solito da epatite cronica o da cirrosi.



Le tre principali situazioni che portano all'insufficienza epatica acuta.



Caratteristiche dell'insufficienza epatica acuta.

ITTERO

L'ittero è causato da anomalità del metabolismo e dell'escrezione della bilirubina.

L'ittero biochimico può essere definito come un aumento della concentrazione della bilirubina nel plasma oltre i livelli normali di 1.2 mg/dL.

L'ittero clinico è evidente quando i livelli superano 2.5 mg/dL e si manifesta come una colorazione gialla delle sclere e della pelle.

FATTI PRINCIPALI ►►► *Metabolismo della biliburina*

- *La bilirubina è prodotta dalla degradazione dell'emoglobina, ed è trasportata al fegato direttamente dal sangue che dalla milza va al fegato tramite la vena porta.*
- *La bilirubina non coniugata è legata all'albumina (non può essere escreta con le urine) e circola fino al fegato, dove, in condizioni normali, è internalizzata e coniugata con acido glucuronico.*
- *La bilirubina coniugata (idrosolubile) è escreta nella bile che raggiunge l'intestino. Nell'intestino distale i batteri scindono il coniugato in urobilinogeno, la maggior parte del quale è escreto con le feci. Tuttavia, il 20% è riassorbito nel sangue ed escreto nuovamente dal fegato (ricircolazione enteroepatica). Una piccola quantità dell'urobilinogeno riassorbito sfugge al fegato ed è escreta con le urine.*
- *La bilirubina non coniugata è liposolubile. Perciò è dannosa se presente nel sangue a livelli elevati, e può penetrare nell'encefalo dei neonati causando danno (ittero nucleare).*

Da un punto di vista biochimico l'ittero è classificato in ittero da bilirubina coniugata e ittero da bilirubina non coniugata

- *Nell'iperbilirubinemia non coniugata, nel sangue c'è una quantità eccessiva di bilirubina non coniugata. Le malattie che causano questo tipo di alterazione sono soprattutto la produzione eccessiva di bilirubina e le anomalie del metabolismo epatocitario.*
- *Nell'ittero noto come iperbilirubinemia coniugata c'è una quantità eccessiva di bilirubina coniugata nel plasma. La causa più frequente è **l'ostruzione della secrezione biliare**. Malattie che provocano un **danno generalizzato degli epatociti** causano un'iperbilirubinemia dovuta principalmente a un aumento della forma coniugata, dato che la principale fase di regolazione del metabolismo della bilirubina è l'escrezione dal canalicolo biliare e non la coniugazione.*

La produzione eccessiva di bilirubina è la causa più importante di iperbilirubinemia non coniugata

L'aumento della produzione di bilirubina dipende da un'eccessiva distruzione di globuli rossi per le seguenti cause principali:

- **anemia emolitica;**
 - **degradazione di grossi ematomi;**
 - **formazione anormale dei globuli rossi (diseritropoiesi), nelle anemie megaloblastiche e sideroblastiche.**
1. La quantità di bilirubina prodotta supera la capacità del fegato di coniugarla e di eliminarla.
 2. La bilirubina circola non coniugata nel sangue, legata all'albumina, e non compare nelle urine.
 3. La quantità di bilirubina coniugata escreta con la bile nell'intestino è aumentata, essendo aumentato il carico;
 4. Una parte è riassorbita come urobilinogeno, che è escreto in quantità maggiori con le urine.

Una ridotta captazione di bilirubina da parte degli epatociti può causare iperbilirubinemia non coniugata.

- Ciò si può osservare nel danno epatocellulare generalizzato
- Farmaci quali la rifampicina interferiscono con la captazione della bilirubina

Molte persone hanno un difetto di coniugazione della bilirubina

Nel 5 -10% della popolazione c'è una lieve iperbilirubinemia di tipo ereditario che è provocata da un difetto della coniugazione epatica della bilirubina.

- Una forma, che è autosomica dominante, è la sindrome di Gilbert. I livelli di bilirubina possono aumentare in corso di malattie intercorrenti, ma il fegato è strutturalmente normale.
- Un difetto della coniugazione della bilirubina è frequente nei neonati, perché l'attività dell'enzima glucuronil-transferasi è bassa nelle prime due settimane di vita (ittero neonatale).
- La mancanza ereditaria dell'attività glucuronil-transferasica è caratteristica della sindrome (congenita) di Crigler-Najjar.

La riduzione del trasporto della bilirubina coniugata causa iperbilirubinemia coniugata e si osserva principalmente in caso di ostruzione biliare

Una secrezione (o escrezione) anormale di bilirubina coniugata provoca l'accumulo della bilirubina coniugata nel sangue. Gli aspetti clinici principali di questa condizione, nota con il nome di ittero colostatico o ostruttivo, sono:

- Ittero.
- Assenza di bile dalle feci, che sono pallide (ipocromiche).
- È alterato l'assorbimento dei grassi (c'è steatorrea) e, di conseguenza, è alterato l'assorbimento di vitamina K.
- Si ha prurito, per l'accumulo di sali biliari.
- Le urine contengono bilirubina (urine scure) perché la bilirubina coniugata è solubile nell'acqua e può essere escretata.

Cause intra-epatiche

Difetti enzimatici ereditari (sindromi di Dubin-Johnson e di Rotor)

Farmaci che causano colestasi intraepatica.

Colestasi associata a gravidanza

Danno epatocellulare

Ostruzione extraepatica dei dotti biliari

Calcoli biliari (pagina 265)

Stenosi causate da infiammazione e fibrosi

Carcinoma del pancreas (pagina 270)

Compressione dei dotti biliari da masse estrinseche, quali le linfoghiandole ingrandite.

Malattie epatiche: medicina di laboratorio e tecniche di indagine

Biochimica: le prove di funzione epatica spesso forniscono una buona idea circa le cause della malattia. Alcuni comportamenti delle anomalie possono suggerire l'esistenza di un tipo di epatopatia particolare, ma nessuno è specifico.

Fosfatasi alcalina: enzimi localizzati sulle membrane dei canalicoli biliari. Livelli molto elevati indicano malattie delle vie biliari (colestasi intraepatica, ostruzione biliare extraepatica, cirrosi biliare primaria). Livelli moderati sono di minor utilità nel predire le cause della malattia epatica.

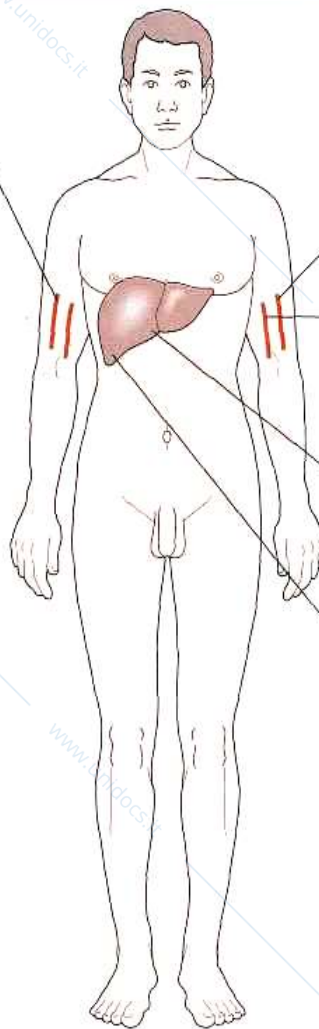
Transaminasi: enzimi localizzati nel citoplasma delle cellule epatiche. Livelli ematici elevati indicano necrosi epatocitaria da qualunque causa. ALT è più specifica di AST per il danno epatico. Modesti aumenti delle transaminasi si vedono nella colestasi o dopo trattamento con farmaci inducenti enzimi (ad esempio, anticonvulsivanti). Aumenti dei livelli di γ -glutamil-transpeptidasi sono un indice sensibile di danno epatico, ma non sono specifici circa le cause.

Bilirubina coniugata: secreta dalle cellule epatiche. L'ostruzione dei canalicoli biliari determina gli aumenti più elevati, ma un aumento è osservato anche quando c'è distruzione di cellule epatiche. I livelli di bilirubina non-coniugata aumentano nelle malattie che causano un'eccessiva distruzione di eritrociti.

Albumina: i livelli ematici riflettono le capacità di sintesi del fegato. Data la semivita, livelli bassi si trovano in caso di malattie epatiche di lunga durata, particolarmente in caso di cirrosi. La α 1-antitripsina è ridotta nelle malattie provocate da deficienza di questo enzima.

Ceruloplasmina: i livelli sono ridotti nel morbo di Wilson (pagina 258).

Transferrina: la saturazione è elevata nell'emocromatosi (pagina 257).



Immunologia: parecchie malattie sono associate con anomalie dei parametri immunologici. Nella cirrosi biliare primaria ci sono autoanticorpi anti-mitochondriali e livelli elevati di IgM. L'epatite cronica autoimmune è associata con anticorpi anti-muscolo-liscio.

Coagulazione: le anomalie della coagulazione sono frequenti nelle malattie epatiche con insufficienza della sintesi epatica di proteine del siero. È una manifestazione sia dell'insufficienza epatica sia degli stadi terminali delle epatopatie croniche, quali la cirrosi. Il tempo di protrombina è un indice sensibile dei fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti, e in particolare del fattore VII.

Imaging: le tecniche diagnostiche per immagine sono assai utili nel primo studio dei pazienti con ittero. L'esame ecografico può rivelare una dilatazione dei dotti biliari extra-epatici e intra-epatici, o la presenza di tumori, ed è assai utile come accertamento preoperatorio.

Biopsia: nel caso del fegato, abitualmente si ricorre all'agobiopsia percutanea. Una biopsia non guidata della porzione destra del fegato è utile per la diagnosi di processi morbosi probabilmente diffusi. Agobiopsie guidate possono consentire campionamenti di lesioni discrete.

IL FEGATO NELLA MALATTIA

Il fegato è dotato di un numero limitato di risposte al danno

Dopo danno epatico si possono identificare parecchie forme di anormalità istologica che sono il risultato finale di un insieme limitato di risposte patologiche al danno. Ci può essere :

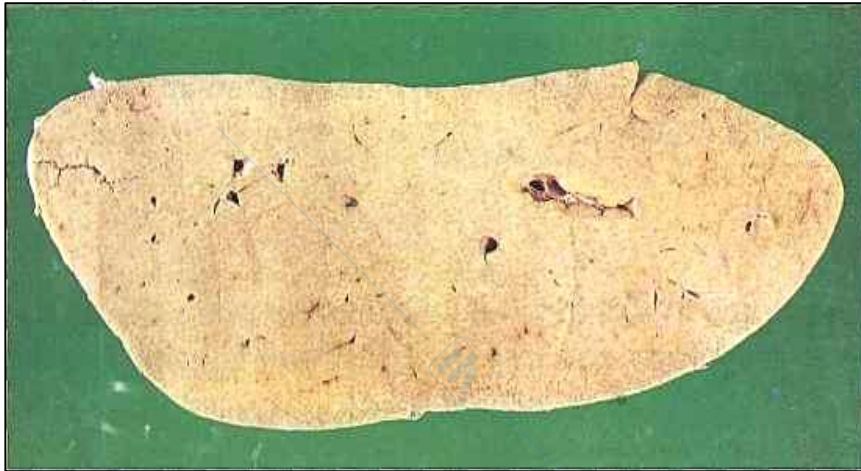
- **degenerazione grassa,**
- **colestasi,**
- **necrosi delle cellule epatiche fibrosi,**
- **accumulo di materiali anormali.**

In generale la diagnosi istologica di malattia epatica richiede una valutazione di queste anormalità, e la loro correlazione con il quadro clinico e con gli esami biochimici .

La degenerazione grassa il più delle volte è provocata da stress metabolico e da alcol

La steatosi è una comune risposta del fegato a diversi stimoli lesivi . Le cause principali sono:

- Stress metabolico, ad esempio da ipossia, kwashiorkor e diabete mellito .
- Sostanze tossiche (la più comune è l'alcool e rare reazioni da farmaci).
- La sindrome di Reye causa una diffusa steatosi microvescicolare.
- Steatosi epatica in gravidanza.



Fegato grasso (steatosi epatica).

Macroscopicamente il fegato è ingrandito, ed è pallido (anziché rosso scuro). Istologicamente si vede grasso negli epatociti.

La colestasi può essere di origine intraepatica o extraepatica

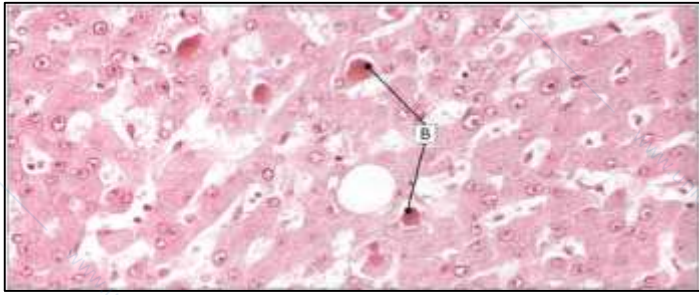
Molte delle condizioni che causano iperbilirubinemia coniugata provocano lo sviluppo di colestasi.

*Clinicamente queste condizioni sono caratterizzate da **iperbilirubinemia coniugata** e da un forte **aumento dei livelli di fosfatasi alcalina**, un enzima che normalmente si trova sulle membrane cellulari dei canalicoli biliari.*

Sono riconosciute due forme.

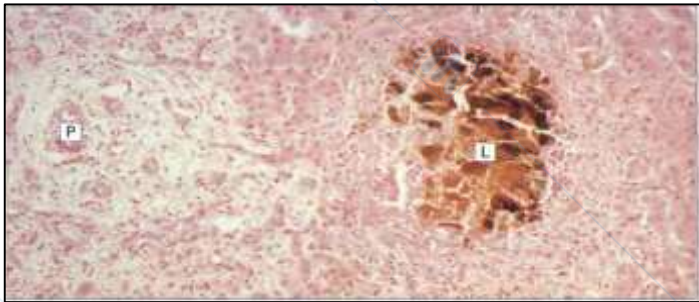
- La **colestasi intraepatica** è causata da malattie che alterano la formazione della bile, per anomalie delle cellule epatiche e dei canalicoli biliari, o per malattie dei dotti biliari intraepatici. Queste forme di regola sono di competenza terapeutica medica e perciò vengono indicate come **ittero medico**. In questo tipo di ittero le alterazioni possono essere rivelate da una biopsia .

- La **colestasi extraepatica** è causata da blocchi dei dotti biliari principali in sede extraepatica, che saranno discussi in seguito tra le patologie delle vie biliari. Molte di queste condizioni sono trattabili chirurgicamente, e questo tipo di problemi viene perciò indicato con il termine di **ittero chirurgico**. L'ostruzione extraepatica causa nel fegato alterazioni specifiche .



Colestasi intraepatica.

Si vede la bile che dilata i canalicoli, soprattutto nelle regioni centrolobulari, come trombi biliari (B).



Colestasi extraepatica.

Oltre all'intasamento dei canalicoli biliari da parte della bile, un aspetto caratteristico di questo tipo di colestasi è l'edema degli spazi portali (P), che sono espansi. Nei casi duraturi c'è proliferazione dei piccoli dotti biliari, intorno alla periferia degli spazi portali. La bile può fuoriuscire dai canalicoli, e causare degenerazione idropica delle cellule epatiche e i cosiddetti piccoli infarti o laghi biliari (L).

Intra-acinosa
Epatite virale
Farmaci (ad esempio, clorpromazina e estrogeni)
Epatopatia alcolica
Colestasi gravidica
Setticemia
Extra-acinosa
Cirrosi biliare primaria
Colangite sclerosante
Malattia policistica del fegato
Tumori del fegato

Colestasi intraepatica

La necrosi delle cellule epatiche può essere riscontrata in parecchie forme

Ci sono sei forme di morte delle cellule epatiche, ciascuna delle quali è collegata a una causa di danno epatico:

1. In parecchie malattie, singole cellule epatiche muoiono in apoptosi. Gli epatociti morti formano strutture raggrinzite intensamente eosinofile note come **corpi di Councilman**.
2. Cellule epatiche morte sparse in tutto il lobulo, disposte singolarmente o in piccoli gruppi (**necrosi focale**) di circa 25 cellule, sono osservate in caso di danno tossico o di infezioni virali.
3. In alcune malattie si vede morte di cellule epatiche confinata in certe zone (**necrosi zonale**). Per esempio, l'area centrolobulare (zona 3) è sensibile alla tossicità da paracetamolo (acetaminofen), e l'area periportale (zona 1) è interessata dalla tossicità del fosforo.
4. Il termine «**necrosi da ranicchiamento**» (*piecemeal necrosis*) descrive una necrosi delle cellule epatiche in forma sparsa, in immediata prossimità del connettivo portale. Questo quadro è tipico dell'epatite cronica attiva.
5. Forme di necrosi estesa che fanno ponte tra le vene centrali, o tra gli spazi portali e le vene centrali, sono dette **necrosi a ponte**.
6. Il termine «**necrosi massiva**» descrive necrosi che interessano la maggior parte degli epatociti. Si manifesta con danno epatico fulminante e si vede in alcuni casi di danno virale o causato da tossici.

La rigenerazione delle cellule epatiche segue la necrosi epatocitaria

Normalmente l'attività proliferativa del fegato è molto bassa.

Dopo danno epatico, inclusa l'epatectomia, la rigenerazione cellule epatiche ha luogo in forma ordinata per ricostituire la funzione del fegato.

In condizioni che provocano danno cronico epatico ripetuto, la rigenerazione può essere distorta dalla fibrosi, e dar luogo a cirrosi.

In altri casi può manifestarsi un'iperplasia nodulare.

Le cellule di Ito sono la sorgente delle cellule che producono collagene nella fibrosi del fegato

Lo sviluppo di fibrosi è una complicazione importante di parecchie malattie epatiche, ed è uno degli aspetti caratteristici della cirrosi. Si pensa che i fattori di crescita, prodotti come parte della risposta infiammatoria, stimolino le cellule mesenchimali del fegato a proliferare e a differenziarsi in fibroblasti che secernono collagene. Le cellule mesenchimali coinvolte sono le cellule di Ito, ricche di grasso, localizzate in scarso numero negli spazi di Disse.

Il fegato può essere coinvolto in parecchie malattie da accumulo (tesaurismosi)

Il fegato conserva molte sostanze che possono divenire patologiche in stati di malattia. Nell'**emocromatosi** e nell'**emosiderosi** c'è un deposito eccessivo di ferro, e nella **malattia di Wilson** c'è un deposito eccessivo di rame.

Un deposito abnorme nel fegato di prodotti del metabolismo può essere osservato in alcune alterazioni congenite del metabolismo. I depositi di glicogene si manifestano in alcune glicogenosi; i lipidi sono accumulati in malattie metaboliche sistemiche, quali la malattia di Gaucher e la malattia di Niemann-Pick.

MALATTIE VASCOLARI DEL FEGATO

Il sangue è fornito al fegato sia per via arteriosa (arteria epatica) sia attraverso la circolazione venosa portale. Dopo essere passato attraverso i sinusoidi, il sangue lascia il fegato per mezzo della vena centrolobulare e delle vene sovraepatiche che sboccano nella vena cava inferiore.

Ogni componente vascolare del fegato può essere colpita, ci sono parecchie sindromi cliniche e patologiche fra loro distinte.

L'infarto vero del fegato è raro grazie alla doppia circolazione e alle estese anastomosi del flusso sanguigno attraverso i sinusoidi.

Il vero infarto può essere osservato in quattro condizioni:

- Trauma chirurgico o legatura accidentale dell'arteria epatica.
- Embolizzazione arteriosa terapeutica del fegato o legatura terapeutica dell'arteria epatica (eseguite per trattare lesioni neo-plastiche isolate).
- Endocardite batterica.
- Eclampsia.
- Poliarterite nodosa.

Le aree infartuali appaiono come aree nettamente disegnate di tessuto necrotico giallo.

L'insufficienza del cuore destro causa congestione venosa passiva del fegato

L'insufficienza del cuore destro causa un'ipertensione retrograda nel sistema venoso generale, che è trasmessa lungo le vene sovraepatiche alle vene centrolobulari, e provoca un modesto aumento di volume del fegato.

- Si riscontra soprattutto nell'insufficienza della valvola tricuspide, caso in cui il fegato è pulsante. L'aspetto macroscopico è descritto con il termine di **fegato a noce moscata** ovvero, più propriamente, con il nome di **congestione venosa passiva cronica**.

- I sinusoidi centrolobulari sono dilatati dal sangue, e gli epatociti centrolobulari sono atrofici.

- Se un'ipotensione arteriosa complica l'insufficienza cardiaca destra, può manifestarsi una necrosi degli epatociti centrolobulari, con innalzamento del livello delle transaminasi nel siero.

Ipertensione portale

L'ipertensione portale è causata da un'ostruzione del flusso nel sistema portale

Essa provoca un'ipertensione retrograda in tutto il letto venoso portale, con splenomegalia e ascite. Si aprono allora nuovi canali di comunicazione tra il distretto venoso portale e il distretto venoso sistemico, in forma di canali venosi varicosi. Le sedi principali sono **l'esofago inferiore**, dove si formano le varici esofagee che causano emorragie; **l'ombelico**, dove i canali sono definiti «caput medusae»; e **l'ano**, dove le varici sono note con il nome di emorroidi.

Le cause dell'ipertensione portale sono ben comprese su una base anatomica, in rapporto con la sede dell'ostruzione del flusso .

- Pre-sinusoidali, il blocco dei vasi è prima dei sinusoidi epatici.
- Sinusoidali, il blocco è a livello dei sinusoidi
- Post-sinusoidali: il blocco è a carico delle vene centrali, delle vene epatiche e della vena cava.

Le cause più comuni di ipertensione portale sono le malattie epatiche (sinusoidali)

Le malattie epatiche sono la causa più frequente di ipertensione portale.

- La cirrosi causa distorsione e distruzione dell'architettura vascolare epatica.
- La fibrosi degli organi portali causata dalla schistosomiasi è una causa importante nelle aree in cui la malattia è endemica.
- Per ipertensione portale idiopatica si intendono le forme in cui non viene trovata alcuna causa fisica di ostruzione.
- Malattia policistica del fegato.

L'occlusione dei rami intraepatici causa aree di infarto venoso, che appaiono come aree congeste a forma di cuneo. Queste aree sono dette anche **infarti rossi** o **infarti di Zahn**. In rari casi, un aumento del flusso nel sistema venoso portale supera la capacità del sistema sinusoidale e provoca ipertensione portale. Ciò accade in alcuni casi di splenomegalia e di malformazione artero-venosa della milza e dell'intestino.

L'ipertensione portale post-sinusoidale è causata da malattie delle vene epatiche e dei loro rami

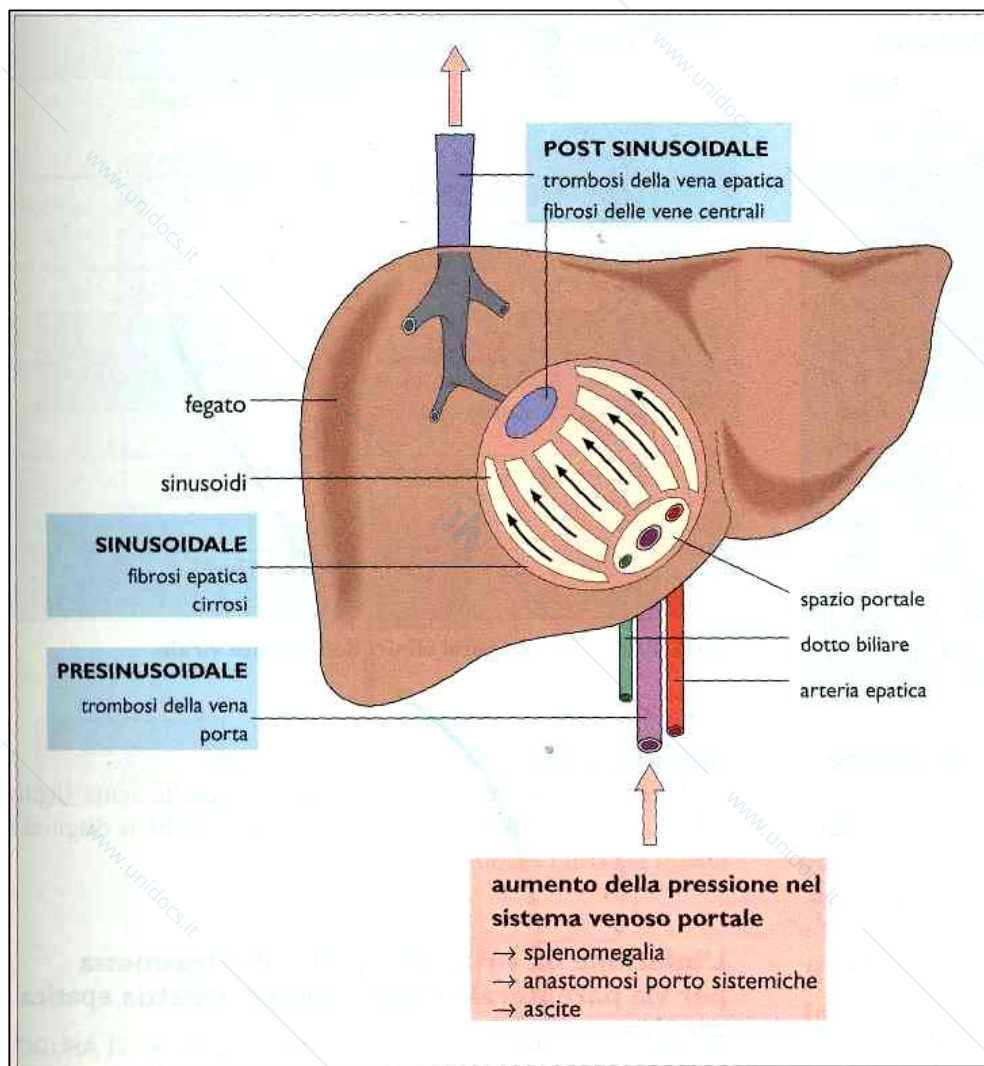
L'ipertensione portale post-sinusoidale è causata da malattie che bloccano le vene centrali e i rami venosi epatici.

Per esempio, l'**alcolismo** può provocare ostruzione delle vene centrolobulari con formazione di cicatrici, e alcuni **farmaci citotossici** possono causare cicatrizzazione centrolobulare e oblitterazione delle vene centrali.

La malattia veno-occlusiva del fegato è causata dall'ingestione di piante contenenti **alcaloidi tossici**. Queste sostanze inizialmente provocano una fibrosi intorno alle vene centrolobulari, cui fa seguito l'oblitterazione delle vene stesse. Anche l'**irradiazione** del fegato può provocare fibrosi intorno alle vene centrali e successivo sviluppo di ipertensione portale.

L'occlusione della vena epatica principale causa la **sindrome di Budd-Chiari**. La trombosi è favorita dalla compressione della vena epatica, dal carcinoma epatocellulare, dalla policitemia, dalla gravidanza casi non è possibile individuare fattori favorenti.

C'è un ingrossamento dolente del fegato, e si sviluppa rapidamente ascite. Se non si pratica un'anastomosi porto-sistemica terapeutica, il paziente muore.



Classificazione morfologica dell'ipertensione portale.

I tre gruppi principali di cause dell'ipertensione portale sono:

- Presinusoidale.
- Sinusoidale.
- Postsinusoidale.

Gli effetti che sono mostrati nella finestra rosa sono dovuti all'aumento della pressione venosa portale.

MALATTIE EPATICHE INFIAMMATORIE CRONICHE

Parecchie epatopatie caratterizzate da danno epatico progressivo su un arco di tempo di molti mesi o anni sono state riunite sotto il nome di **epatopatie distruttive croniche**.

La più importante conseguenza a lungo termine di queste malattie è un processo che provoca **perdite di epatociti, fibrosi** (che distorce la normale architettura del lobulo) e **rigenerazione epatocitaria**.

Quando questo processo è diffuso e progressivo si può sviluppare **cirrosi**.

Epatite cronica

L'epatite cronica è un'inflammazione del fegato che persiste per oltre sei mesi

L'epatite cronica non è una singola malattia ma una sindrome con molte cause.

Clinicamente è definita come una persistenza di anomalità delle prove di funzione epatica per un tempo superiore a 6 mesi.

La diagnosi di epatite cronica è fatta in tre situazioni principali:

- Pazienti sotto controllo medico (che comprende ripetuti esami di funzione epatica e sierologici) dopo un episodio di epatite acuta. Invece di un miglioramento, le prove di funzione epatica mostrano la persistenza di elevati valori di transaminasi per oltre 6 mesi.
- Pazienti che manifestano sintomi aspecifici di anoressia, malessere, perdita di peso, con prove di funzione epatica anormali, indicative di un'epatite, con transaminasi elevate. Le indagini rivelano una causa di epatopatia (virale, autoimmune o tossica/metabolica) e, dato che la malattia persiste da oltre 6 mesi, con una biopsia epatica si dimostra il quadro di infiammazione cronica del fegato.
- Pazienti del tutto asintomatici che vengono all'attenzione del medico solo perché risultano HBV o HCV positivi a controlli «di routine», ad esempio in occasione di donazioni di sangue. È necessaria la biopsia epatica per diagnosticare il quadro di epatite cronica.

Condizioni causate da infezioni virali
Epatite cronica da virus B o C
Condizioni associate con malattie autoimmuni
Epatite cronica autoimmune Cirrosi biliare primaria (pagina 261)
Condizioni causate da danno epatocellulare tossico/metabolico
Abuso di alcol Danno epatocellulare da farmaci Malattia di Wilson Emocromatosi Deficienza di α 1-antitripsina Fibrosi cistica Glicogenosi di Tipo IV

Condizioni associate con l'epatopatia cronica.

Ci sono tre quadri istologici di epatite cronica

Epatite cronica attiva (CAH), nota anche con il nome di «epatite cronica aggressiva», le alterazioni infiammatorie croniche sono associate con necrosi continuativa delle cellule epatiche .

Epatite cronica persistente (CPH) l'infiammazione è confinata agli spazi portali e la necrosi è assente. In genere questo tipo di epatite cronica non è associata con lo sviluppo di fibrosi progressiva o di cirrosi. Alcuni pazienti con questo quadro di infiammazione sono HBeAg-positivi (fatto che indica un'attiva replicazione virale) e progrediscono a epatite cronica attiva, con sieroconversione a HBeAg-positività e evoluzione a cirrosi. Anche i pazienti con CPH da infezione HCV possono sviluppare una malattia progressiva che sfocia in una cirrosi.

Epatite cronica lobulare (CLH) presenta infiammazione dello spazio portale, infiammazione parenchimale a chiazze ma senza necrosi discreta diffusa. Abitualmente questo quadro di epatite cronica è associato a etiologia virale.

	CPH	CLH	CAH
Fosfatasi alcalina	Normale	Normale o lievemente ↑	Normale o lievemente ↑
AST e ALT	2-5 volte ↑	5-20 volte ↑	5-30 volte ↑
Bilirubina	Normale	Lieve-moderato ↑	Lieve-moderato ↑
Albumina	Normale	Normale	Normale o lievemente ↓
Tempo di protrombina	Normale	Può essere lievemente ↑	Spesso ↑

L'epatite cronica autoimmune è associata con la positività per anticorpi anti-Sm e anti-nucleo

L'epatite cronica autoimmune, **epatite lupoide**, colpisce caratteristicamente donne tra i 20 i 40 anni di età. E' associata con **iperglobulinemia, autoanticorpi** nel siero e altre malattie autoimmuni quali la tiroidite, l'artrite e la sindrome di Sjögren.

-L'etiologia è ignota e, malgrado il nome, il meccanismo autoimmunitario è ben lungi da essere provato

-Nel siero sono stati trovati anticorpi anti-muscolo liscio (60% dei casi) e autoanticorpi anti-nucleo (40-60% dei casi).

-Si ritiene che una citotossicità mediata da cellule T diretta contro autoantigeni epatocitari abbia un qualche ruolo nella malattia.

-Esordio insidioso, con anoressia, malessere, spossatezza.

-Le analisi rivelano **iperbilirubinemia, aumenti moderati delle transaminasi e lievi aumenti della fosfatasi alcalina**. Di regola la **VES è elevata**. In alcuni casi può manifestarsi un'anemia normo-cromica.

Il decorso della malattia può mostrare un alternarsi di remissioni e di riacutizzazioni o può progredire inesorabilmente a cirrosi.

Epatite cronica da farmaci

Alcuni farmaci possono provocare un'epatite cronica. Tra questi vanno ricordati in primo luogo metildopa, nitrofurantoina e ossifenisatina. Meno spesso sono in gioco le sulfonamidi, l'alotano, l'isoniazide, il paracetamolo, la dantrolina e l'etretinato.

Molti altri farmaci sono stati chiamati in causa, pur raramente, e quindi è importante tenere presente che **qualsunque farmaco può essere causa di epatite cronica.**

I meccanismi possono essere diversi. È stato proposto che siano in gioco **un'epatotossicità diretta e una risposta autoimmunitaria.**

Patologia epatica	Farmaci causa di danno
Steatosi	Metotressato, tetracicline, valproato di sodio
Granuloma epatico	Sulfonamidi, allopurinolo
Epatite acuta	Isoniazide, alotano
Epatite cronica	Isoniazide, metildopa
Colestasi	Steroidi, clorpromazina
Occlusione della vena centrale	Farmaci citotossici
Tumori	Contraccettivi orali (adenomi) Steroidi anabolizzanti (carcinomi)
Necrosi acuta	Paracetamolo

Danno epatico indotto da farmaci.

Malattie tossiche del fegato

- » L'alcol è la causa più frequente di epatopatia cronica
- » Nei paesi occidentali l'abuso di alcol è la più frequente causa di epatopatia.
- » Le donne sono più suscettibili al danno da alcol dei maschi.
- » L'alcol è una sostanza epatotossica e il danno epatico è correlato con l'entità dell'assunzione giornaliera. Non c'è una soglia e l'ingestione di alcol non è mai innocua.
- » La massima dose giornaliera ammissibile è stata definita in considerazione di un rischio di danno epatico ritenuto piccolo (50-60 g al giorno per i maschi, 30-40g al giorno per le donne)
- » È probabile che la tossicità da etanolo sia dovuta alla produzione di cataboliti quali l'acetaldeide.

L'alcol causa steatosi epatica, epatite acuta e cirrosi

Le prove di funzione epatica mostrano un **aumento dei livelli delle transaminasi e della gamma-glutamyl-transpeptidasi** .

La **cirrosi alcolica** colpisce meno del 10% dei pazienti che soffrono di alcolismo cronico. Si può sviluppare dopo episodi di epatite alcolica acuta o può avere esordio insidioso, manifestandosi clinicamente solo nello stadio terminale dell'epatopatia.

I farmaci epato-tossici possono essere raggruppati in due categorie:

le epatotossine intrinseche, il cui effetto è prevedibile e dose-dipendente, sono responsabili con grande frequenza di danno epatico tossico;

le epatotossine idiosincrasiche, che causano malattia solo in una piccola percentuale dei soggetti esposti, a causa di fenomeni di ipersensibilità o per anomalie del metabolismo del farmaco.

MALATTIE METABOLICHE

L'emocromatosi primaria è una malattia ereditaria autosomica recessiva, dovuta a un eccessivo assorbimento di ferro nell'intestino. Il gene si trova sul cromosoma 6, in associazione con il locus HLA. Il ferro si accumula come emosiderina in molti tessuti, inclusi fegato, pancreas, ipofisi, cuore e cute.

- L'accumulo di ferro nel fegato causa morte degli epatociti (probabilmente per effetto della produzione di radicali liberi) e cirrosi.
- L'accumulo nelle isole pancreatiche causa diabete mellito.
- Nel cuore da origine a una cardiomiopatia con insufficienza cardiaca.

Macroscopicamente, il fegato e gli altri organi interessati appaiono di colore bruno-ruggine per la presenza di emosiderina nelle cellule (nel fegato: epatociti, cellule di Kupffer ed epitelio biliare).

La diagnosi può essere fatta sulla base **dell'elevatissimo indice di saturazione della transferrina del siero, con livelli elevati di ferro e di ferritina;** e normalmente è confermata con biopsia epatica.

L'emocromatosi secondaria (detta anche **emosiderosi**) è il risultato di un accumulo eccessivo di ferro dovuto ad altre malattie primarie (ad esempio, all'alcolismo) o a ripetute trasfusioni di sangue per la terapia di malattie causate da anomalie della formazione di eritrociti, quali la talassemia.

La malattia di Wilson è una malattia ereditaria da alterazione del metabolismo del rame

Il morbo di Wilson è una causa rara, trattabile, di epatopatia cronica distruttiva.

- Malattia autosomica recessiva del metabolismo del rame, causa l'accumulo di quantità eccessive di rame nel fegato e nel cervello.
- Il difetto è provocato da una mutazione del gene dell'ATPasi per il trasporto del rame.
- L'accumulo nel cervello provoca malattie psichiatriche, anormalità dei movimenti oculari e alterazioni del movimento simili a quelli riscontrati nel morbo di Parkinson.
- La diagnosi può essere posta quando si riscontrino nel siero **valori bassi di ceruloplasmina** (la proteina legante il rame che non è più liberata dal fegato). L'accumulo di rame nel fegato può essere dimostrato nel materiale bioptico con colorazioni specifiche.

La deficienza di α 1-antitripsina causa malattia epatica cronica e cirrosi

I soggetti colpiti non producono il normale inibitore attivo sulle proteasi extra-cellulari: la α 1-antitripsina. Sono noti molti alleli del gene di questo inibitore delle proteasi (Pi), ognuno dei quali è stato designato con una lettera. Il fenotipo normale è noto come **PiMM**. L'allele anormale più significativo è definito Z.

La malattia può manifestarsi nei neonati in forma di epatite neonatale, anche se non si tratta di una conseguenza inevitabile del genotipo PiZZ.

Nell'adulto la malattia può essere scoperta nel corso di indagini per chiarire le cause di anomalità delle prove di funzione epatica.

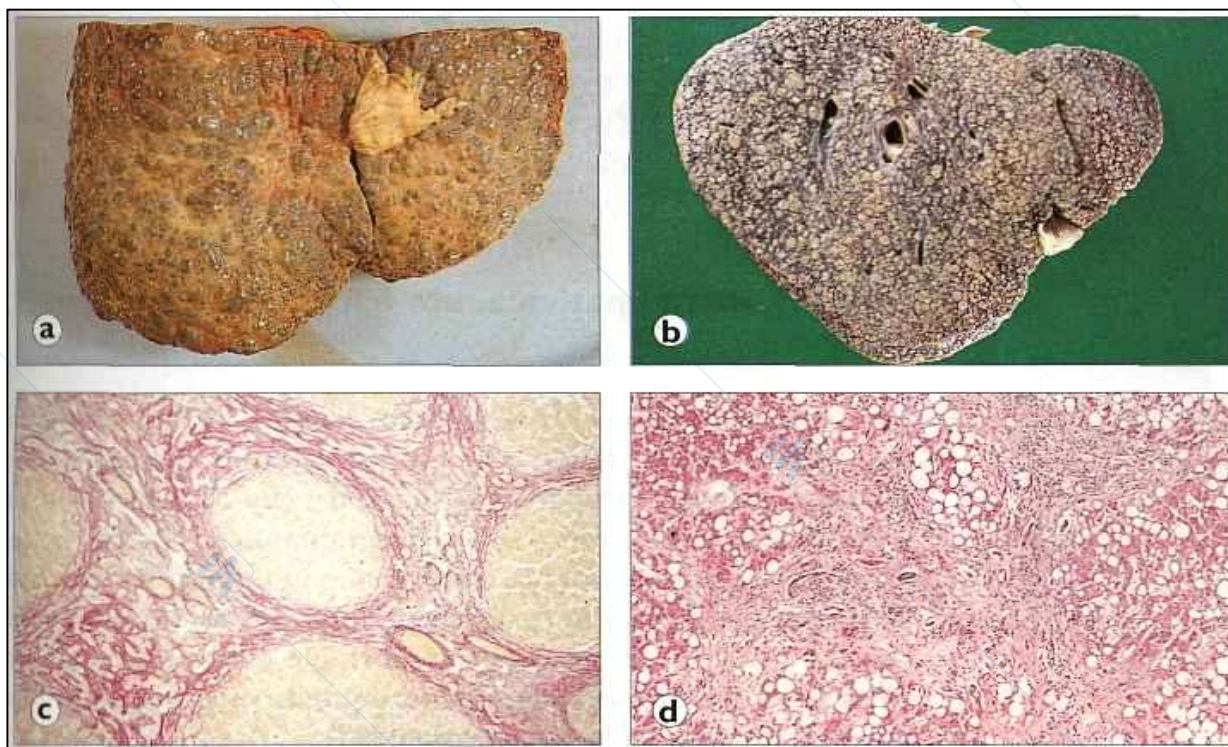
Nella cirrosi il fegato è sostituito in maniera diffusa da noduli di epatociti separati tra loro da fibrosi

Una forma irreversibile di malattia cronica del fegato, la cirrosi, è lo stadio terminale di molti processi.

La cirrosi ha tre caratteristiche fondamentali:

- la prolungata distruzione di epatociti
- infiammazione cronica
- fibrosi
- rigenerazione degli epatociti

La fibrosi è causata da fattori di crescita liberati da cellule infiammatorie, cellule di Kupffer ed epatociti. Le cellule infiammatorie possono essere parte di un processo morboso (ad esempio, dell'epatite) o possono essere reclutate in risposta a necrosi epatocitaria. Cellule simil-miofibroblastiche, derivate dalle cellule di Ito sono responsabili della produzione di collagene.



Cirrosi.

Macroscopicamente (a) la superficie esterna del fegato cirrotico ha un aspetto bernoccolato. Sulla superficie di taglio (b) il parenchima risulta sostituito da noduli di epatociti rigenerati, separati da una fibrosi fine. Istologicamente (c) noduli di epatociti (in questo preparato colorati in giallo) sono separati da bande di tessuto collagene (colorato in rosso). I dotti biliari e i vasi portali corrono nei setti fibrosi. Alcuni dei noduli contengono una vena centrale, altri no. Questa distorsione dell'architettura vascolare causa ipertensione portale. In alcuni casi, la causa della cirrosi può essere determinata con la biopsia epatica; ad esempio, assai spesso, la cirrosi alcolica è caratterizzata da una steatosi epatocitaria, come mostrato in (d).

La cirrosi è classificata nel modo migliore sulla base delle cause del danno epatico

Il modo migliore di classificare le cirrosi è sulla base dell'etiologia.

Le cause principali di cirrosi sono condizioni che possono causare necrosi degli epatociti con fibrosi e rigenerazione.

In classificazioni precedenti erano descritti due tipi di cirrosi, sulla base delle dimensioni dei noduli di rigenerazione:

- la **cirrosi micronodulare**, in cui i noduli sono piccoli, di diametro variabile fino a 3 mm,
- la **cirrosi macronodulare**, in cui i noduli sono più grandi di 3 mm e possono raggiungere la dimensione di 2 cm.

La cirrosi provoca insufficienza epatica e ipertensione portale

Le principali conseguenze della cirrosi sono:

- Riduzione della funzione degli epatociti (ridotta sintesi di proteine; ridotta capacità di detossificazione).
- Disturbo del flusso sanguigno attraverso il fegato, con ipertensione portale e tutte le complicazioni conseguenti .
- Riduzione della competenza immunitaria e aumento del rischio di contrarre infezioni.
- Aumento del rischio di sviluppare carcinomi epatocellulari.
- Aumento del rischio di sviluppare trombosi della vena porta.

Nella pratica clinica la cirrosi

1. si può manifestare in pazienti che sono sotto controllo per una malattia epatica cronica già nota (ad esempio, epatite cronica o epatopatia alcolica),
2. si può manifestare per la prima volta quando è già allo stadio terminale, dopo un'evoluzione del tutto subclinica.

Patogenesi dell'ascite nella cirrosi

Per ascite s'intende l'accumulo di liquido nella cavità peritoneale . La cirrosi è la causa più comune di ascite da ipertensione portale.

Sono coinvolti tre meccanismi:

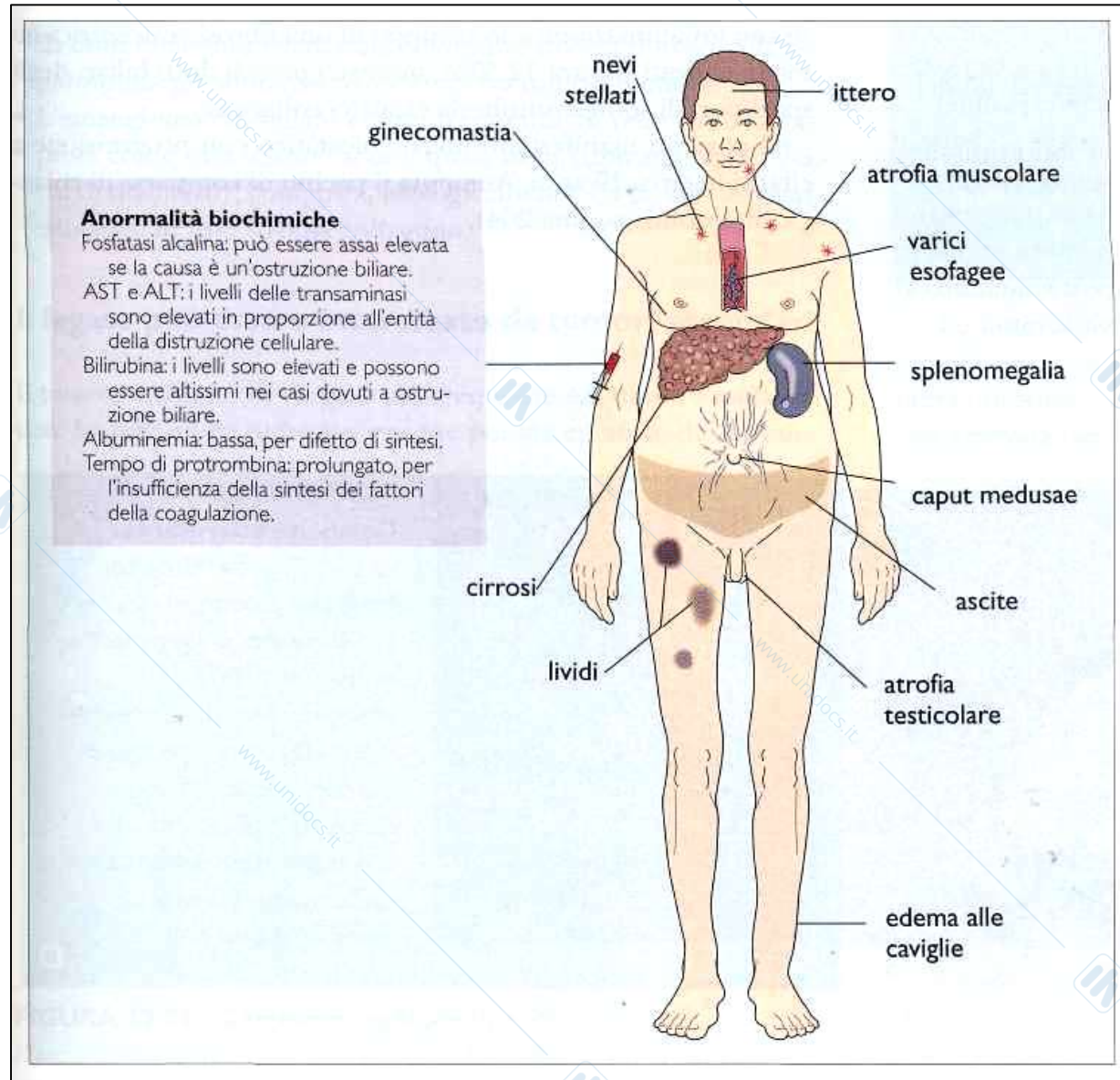
1. Ci può essere aumento della trasudazione di liquido per aumento della pressione idrostatica nelle vene portali.
2. Aumento della trasudazione di liquido da riduzione della pressione oncotica del plasma (in rapporto con la diminuzione dell'albuminemia causata dalla riduzione della sintesi dell'albumina da parte degli epatociti danneggiati).
3. Ritenzione di sodio e di acqua per stimolazione della ritenzione a livello renale con meccanismi ignoti.

Comuni
Epatopatia alcolica Criptogenetica (le ricerche non mettono in evidenza una causa) Epatite cronica da virus dell'epatite B e C
Non frequenti
Epatite cronica autoimmune e PBC Ostruzione biliare cronica (cirrosi biliare) Fibrosi cistica
Curabili ma rare
Emocromatosi Morbo di Wilson
Rare
Deficienza di α 1-antitripsina Galattosemia Glicogenosi tipo IV Tirosinemia

Cause di cirrosi.

Stigmate cliniche di cirrosi

La cirrosi da origine a stigmate cliniche causate dall'insufficienza del metabolismo epatico e anche dall'ipertensione portale. Atrofia testicolare, nevi a stella (a ragno) e ginecomastia sono conseguenti ad alterazioni del metabolismo degli estrogeni endogeni. Ascite e edema sono causati dalla bassa albuminemia. Varici, splenomegalia e caput medusae sono causati dall'ipertensione portale. I lividi sono causati dall'insufficienza della sintesi dei fattori della coagulazione.



La cirrosi si può manifestare per effetto di ostruzioni biliari

La cirrosi biliare è la conseguenza di ostruzioni durature dei dotti biliari che portano alla comparsa di itteri di tipo ostruttivo, necrosi epatocitaria, fibrosi e rigenerazione nodulare.

Le cause principali sono la **cirrosi biliare primaria**; l'ostruzione non trattata dei principali dotti biliari extraepatici, forma detta anche **cirrosi biliare secondaria**; e la **colangite sclerosante**.

La cirrosi biliare primaria è associata con la presenza di anticorpi anti-mitocondrio

- La cirrosi biliare primaria (PBC) è caratterizzata dalla distruzione cronica dei dotti biliari intraepatici.
- L'incidenza è dieci volte più elevata nelle donne che negli uomini. È una causa importante di epatopatia cronica e di cirrosi nelle donne di età superiore ai 50 anni.
- Clinicamente, nelle prime fasi della malattia, i pazienti accusano prurito e dimostrano una lieve iperbilirubinemia, che può essere riferita alla distruzione infiammatoria dei vasi biliari intraepatici. L'etiologia della cirrosi biliare primaria è ancora incerta.
- La biopsia epatica consente di definire lo stadio della malattia; la malattia precoce rivela un'obliterazione dei dotti biliari negli spazi porto-biliari, associata a piccoli granulomi. Le aree portali sono infiltrate da cellule linfoidi, con distruzione degli epatociti adiacenti in maniera simile a quella delle necrosi discrete diffuse.
- Man mano che la malattia progredisce compaiono fibrosi e proliferazione dei dotti biliari alla periferia delle aree porto-biliari. Nelle fasi finali della malattia si manifesta la cirrosi.
- L'evoluzione è graduale su un arco di circa 10 anni. Il trattamento farmacologico è inefficace e spesso si impone la necessità di un trapianto.

Cirrosi biliare primaria. Medicina di laboratorio

Fosfatasi alcalina: livelli molto elevati (riflettono anormalità dei dotti biliari).

Bilirubina: livelli moderatamente elevati (contrasta con i valori elevati della fosfatasi alcalina). **AST e ALT:** moderatamente elevate.

Albumina: normale.

Tempo di protrombina: può essere prolungato per effetto del malassorbimento della vitamina K.

Immunologia: sono presenti anticorpi anti-mitocondrio (titolo > 1:40) in oltre il 90% dei casi. Livelli di IgM nel siero elevati.

La colangite sclerosante primaria è conseguenza di infiammazione e di fibrosi dei dotti biliari e provoca cirrosi

- La colangite sclerosante primaria (PSC) causa un ittero ostruttivo progressivo ed è caratterizzata da infiammazione cronica e fibrosi dei dotti biliari.
- La malattia colpisce soprattutto i maschi, con incidenza massima tra i 25 e i 40 anni. È associata con la presenza di malattie infiammatorie dell'intestino: il 60% dei pazienti con PSC soffre di colite ulcerosa e circa il 5% dei pazienti con colite ulcerosa sviluppa PSC. Non è associata con le caratteristiche immunologiche di PBC.
- PSC interessa sia i dotti biliari intraepatici sia quelli extraepatici. I grandi dotti intraepatici e extraepatici sviluppano stenosi da fibrosi e dilatazioni segmentarie.
- L'esame radiologico dopo iniezione di mezzi di contrasto dal dotto biliare comune verso il fegato (colangiogramma endoscopico retrogrado) rivela l'aspetto «a collana» dei dotti interessati.
- I dotti di calibro intermedio, e i dotti degli spazi portal, mostrano infiammazione e lo sviluppo di una fibrosi concentrica intorno ai dotti, mentre i piccoli dotti biliari degli spazi portal sono sostituiti da cicatrici collagene.
- I pazienti manifestano ittero colostatico con progressione a cirrosi in circa 10 anni. Aumenta il rischio di comparsa di colangiocarcinomi).