

## **Principali funzioni della cellula epatica**

### **Sintesi proteica:**

Albumina; fattori della coagulazione (Protrombina, Fibrinogeno, Fattore V, VII, IX e X); ceruloplasmina, transferrina, ferritina, globuline; fattori del complemento

### **Sintesi dei lipidi:**

colesterolo, triglicerdi, fosfolipidi, lipoproteine ed acidi biliari

### **Funzioni metaboliche:**

ossidazioni biochimiche; metabolismo dei carboidrati; metabolismo degli aminoacidi e degli acidi grassi liberi; chetogenesi; ureagenesi; metabolismo della bilirubina; captazione e catabolismo delle lipoproteine (LDL); metabolismo ormonale

### **Coniugazione, solubilizzazione e deaminazione dei farmaci**

## **Funzioni specifiche della cellula epatica**

Captazione recettore-mediata ed endocitosi di molti ligandi (LDL)

Secrezione dei sali biliari e della bilirubina

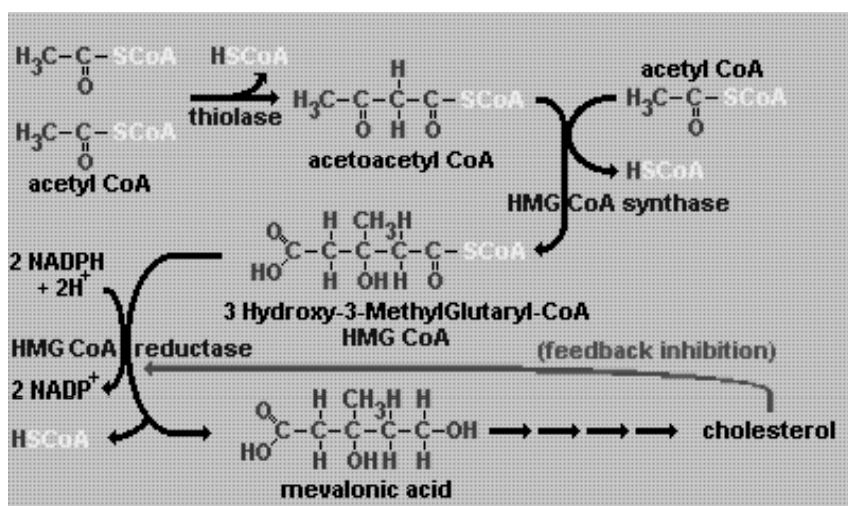
Funzioni reticoloendoteliali: fagocitosi e processazione di antigeni assorbiti dall'intestino

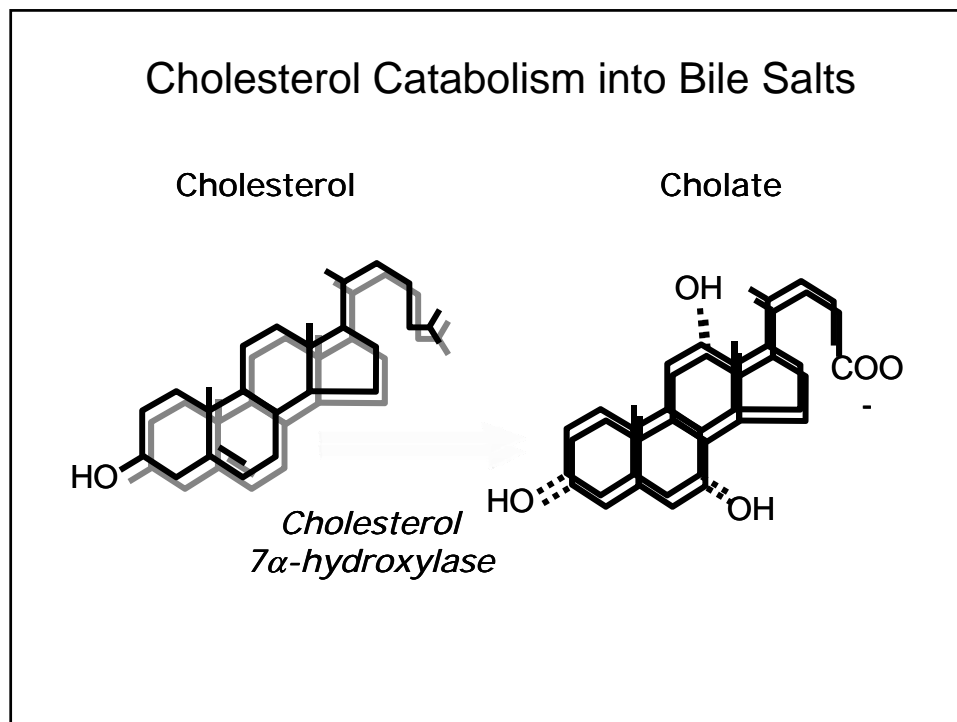
Funzioni di accumulo: vitamine liposolubili (A, D, K); vitamina B12; metalli (ferro e rame)

Mantenimento del volume plasmatico e della concentrazione degli elettroliti

**Il fegato è l'organo che regola  
l'omeostasi del colesterolo**

### Sintesi endogena del colesterolo

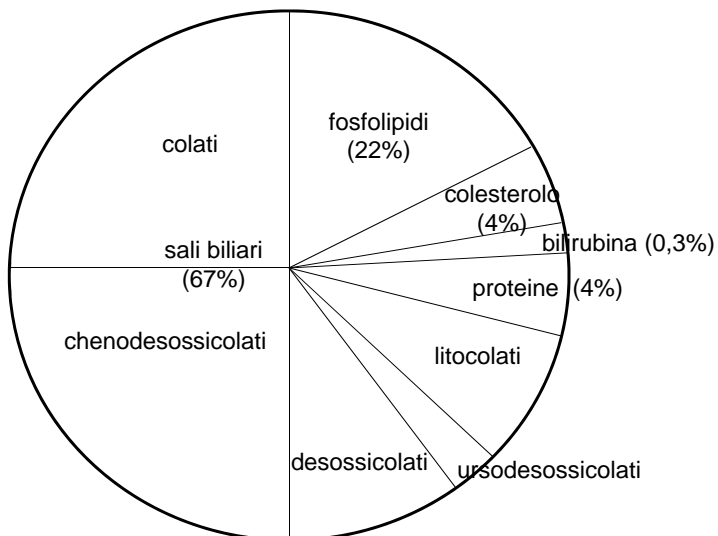







## Bile Salts

- Breakdown products of cholesterol
- Amphipathic molecules
- Function to transport cholesterol in the digestive system

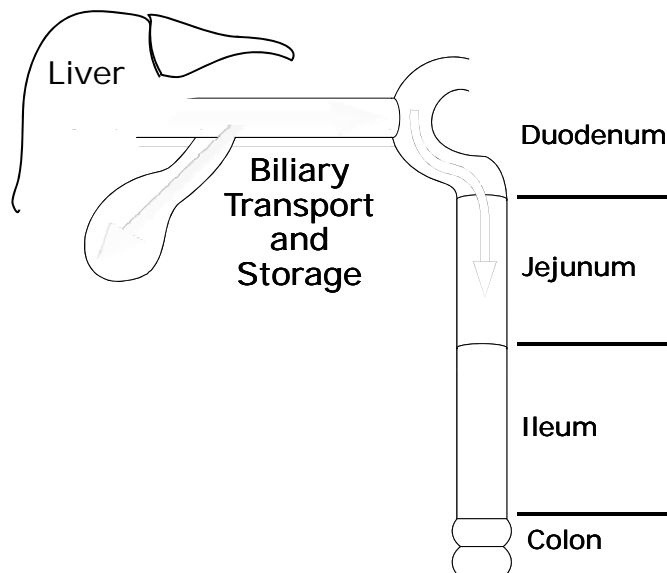
## La bile è la secrezione esocrina del fegato



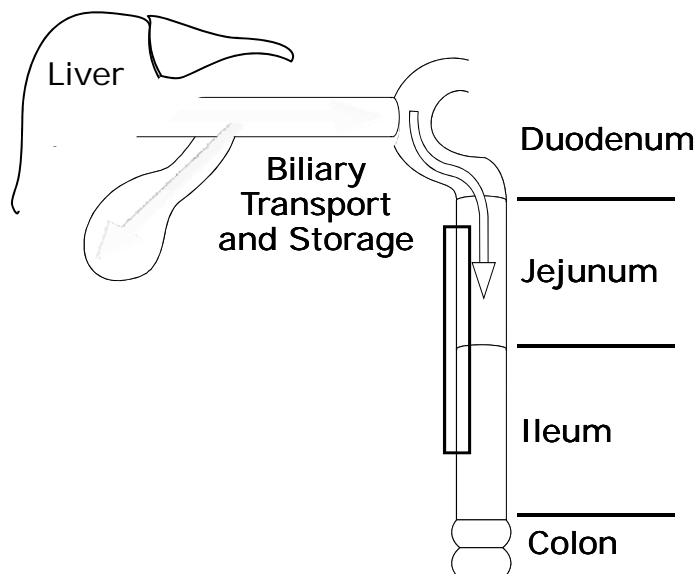
## Biliary Lipids

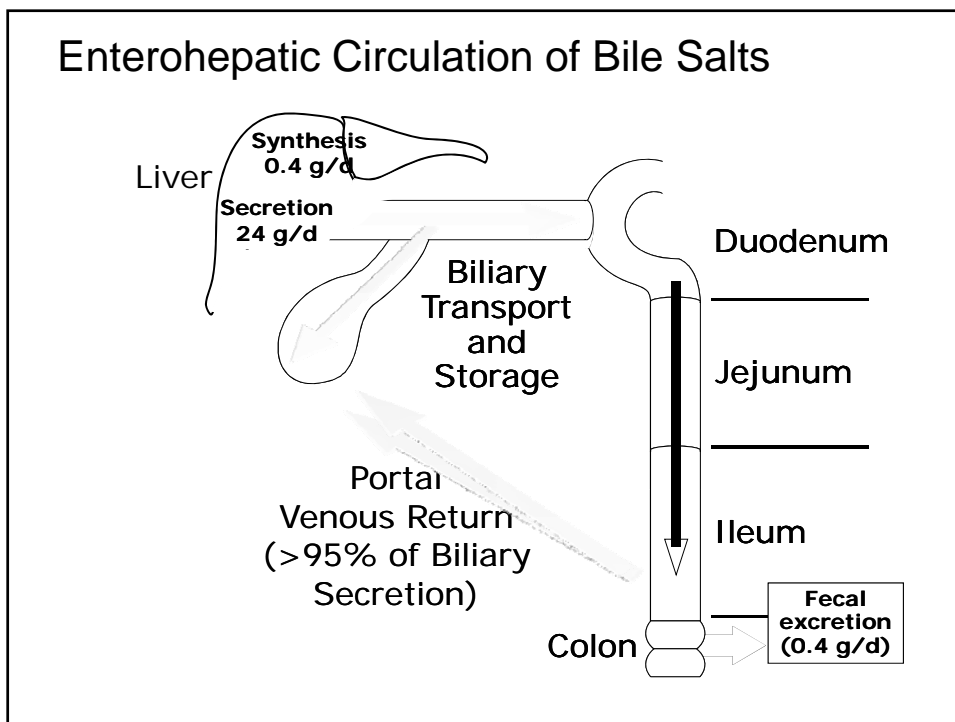
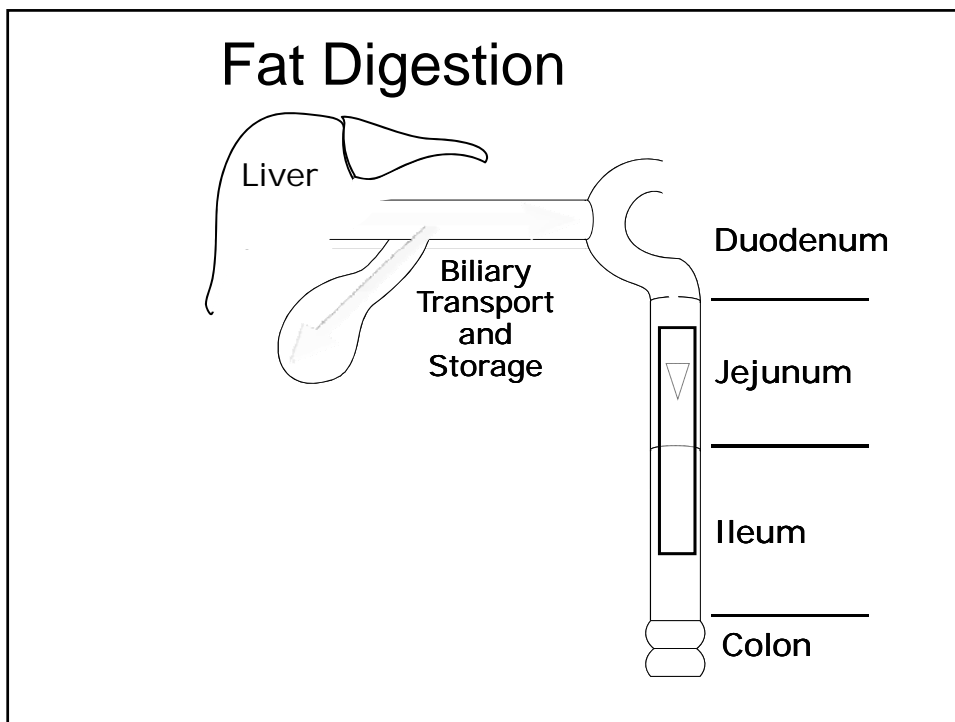
Lipid Class	Daily Secretion (g)
 Bile salts	24
 Phospholipids	11
 Cholesterol	2

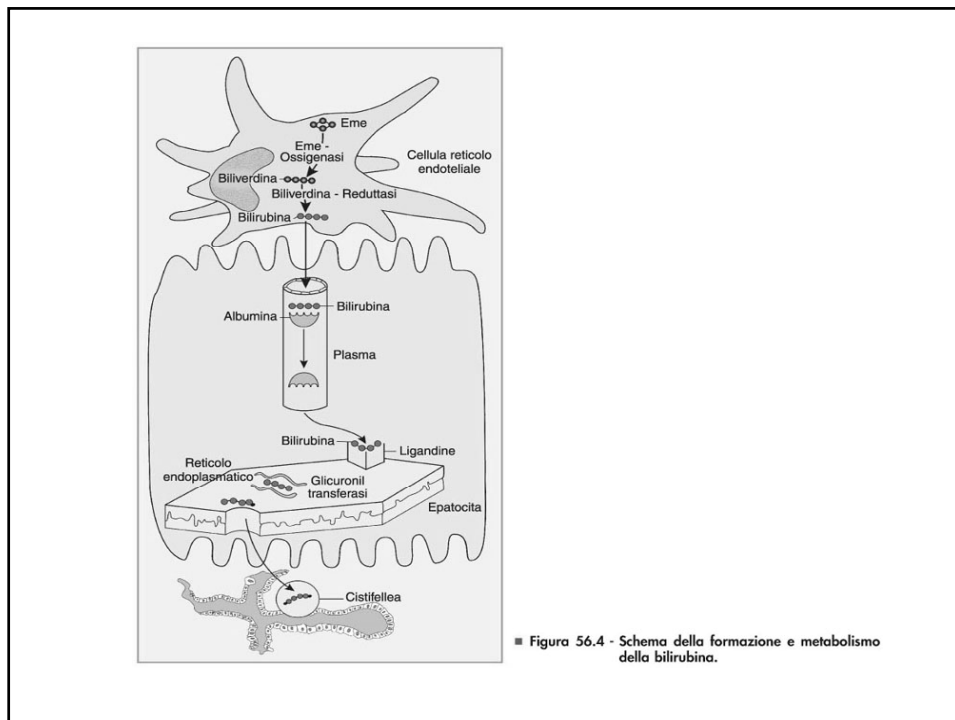
## Biliary Lipid Transport



## Fat Absorption







- ❖ Bilirubina sierica totale < 1 mg/dl
- ❖ Bilirubina diretta o coniugata < 15% della totale

## **Classificazione dell'ittero**

- ❖ **Iperbilirubinemia prevalentemente non coniugata**
- ❖ **Iperbilirubinemia prevalentemente coniugata**

### **❖ Iperbilirubinemia prevalentemente non coniugata**

**Eccesso di produzione di bilirubina (anemie emolitiche, riassorbimento di sangue da emorragie interne, eritropoiesi inefficace)**

**Ridotta captazione epatica (farmaci, sindrome di Gilbert)**

**Alterata coniugazione della bilirubina (ittero fisiologico del neonato, deficit genetico dell'enzima UGT, sindrome di Gilbert, epatopatie diffuse)**

## ❖ Iperbilirubinemia prevalentemente coniugata

Difettoso trasporto di bilirubina nella membrana canalicolare  
(ittero di Rotor, ittero di Dubin-Johnson)

Diminuita escrezione epatica di bilirubina

### 1) Danno epatico da processi infiammatori

Epatiti:

da virus

da batteri (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*)

da elminti (*fasciola hepatica*, *clonorchis sinensis*)

da parassiti (*schistosomiasis*, *leishmaniosi*)

Epatiti autoimmuni

## Epatiti virali

Epatite A: virus ad RNA non capsulato, incubazione 2-6 settimane

Epatite B: virus a DNA capsulato, incubazione 4-26 settimane

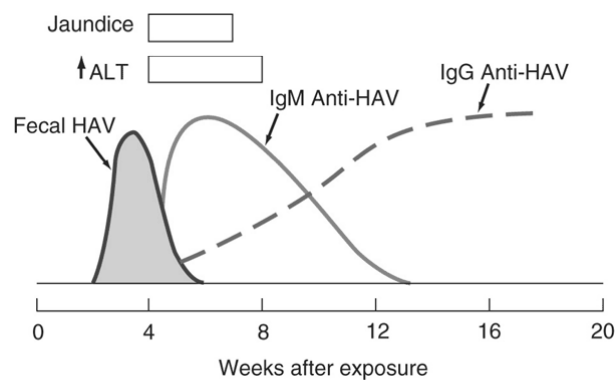
Epatite C: virus ad RNA capsulato, incubazione 2-26 settimane

Epatite D: virus ad RNA capsulato, incubazione 4-7 settimane

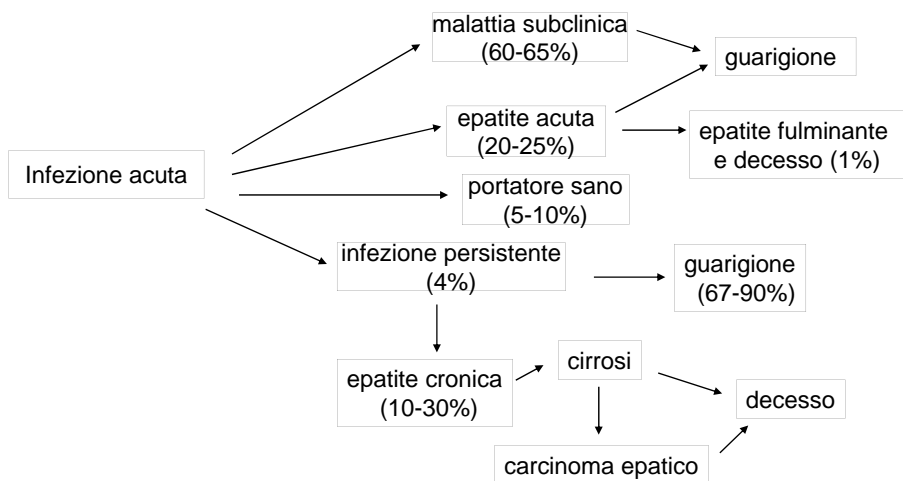
Epatite E: virus ad RNA capsulato, incubazione 2-8 settimane

Epatite G: virus ad RNA capsulato, periodo di incubazione sconosciuto

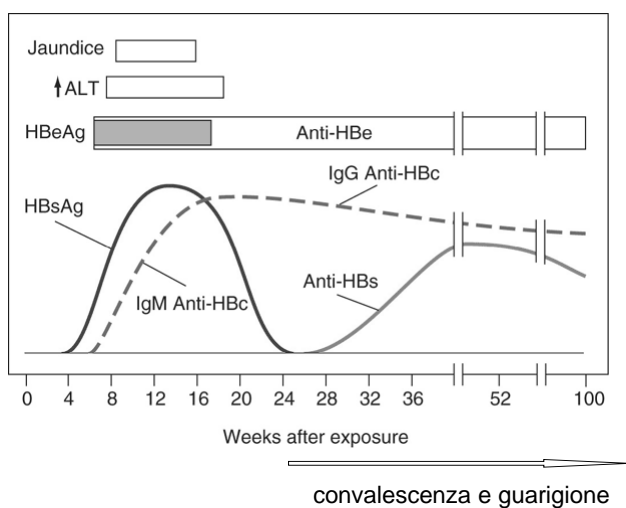
### Sequenza di markers sierologici nell'epatite A



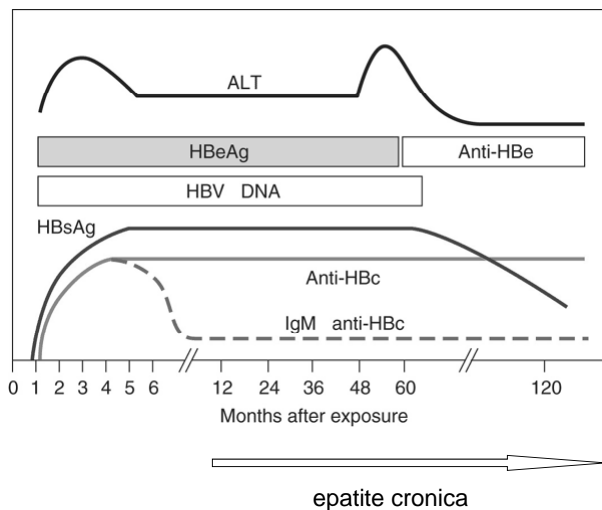
## Potenziale evoluzione dell'epatite B



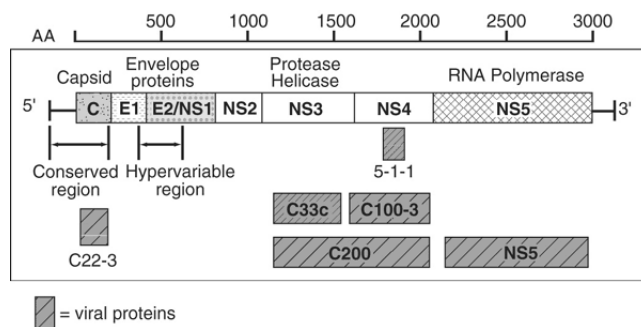
## Sequenza di markers sierologici nell'epatite B



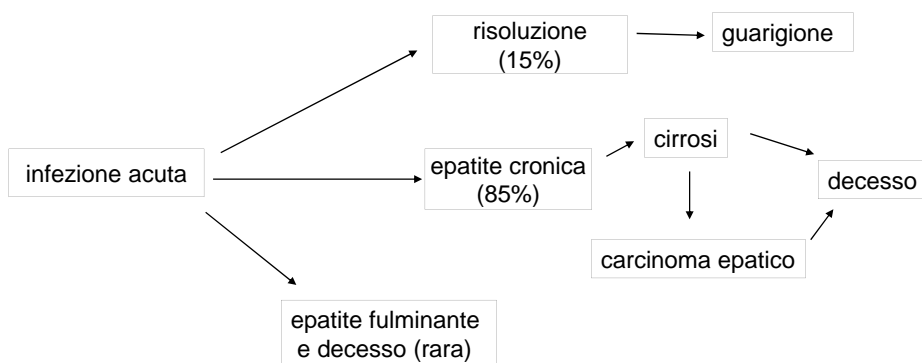
### Sequenza di markers sierologici nell'epatite B



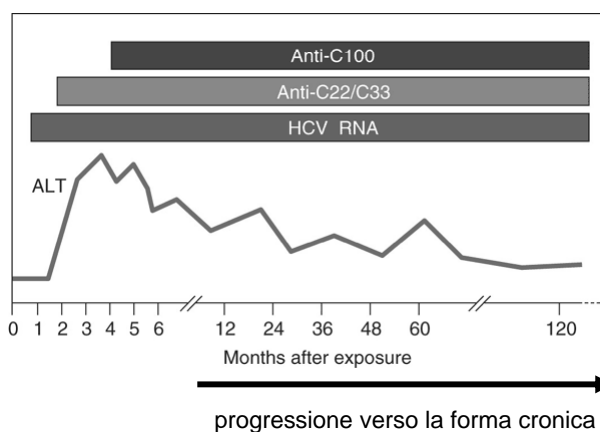
### Struttura genomica del virus dell'epatite C



## Potenziale evoluzione dell'epatite C



## Markers sierologici nell'epatite C



## Epatiti autoimmuni

*predominanza nel sesso femminile*

*assenza di markers sierologici virali*

*elevati livelli di IgG sieriche*

*alti titoli di autoanticorpi (anti-nucleo, anti-muscolatura liscia, anti-mitocondri)*

*associazione con altre malattie autoimmuni*

## 2) Danno epatico da farmaci e tossine

- Tetraciline
- Salicilati
- Etanolo
- CCl<sub>4</sub>
- Alotano
- Isoniazide
- Amiodarone
- Sulfonamide
- Clorpromazina
- Steroidi anabolizzanti e contraccettivi orali

## Il danno puo' risultare da:

- Tossicità diretta
- Conversione epatica di un agente estraneo in tossina attiva
- Meccanismo immunitario

## Tipi di danno epatocellulare indotto da farmaci e tossine

Steatosi micro e macrovescicolare

Necrosi centrolobulare

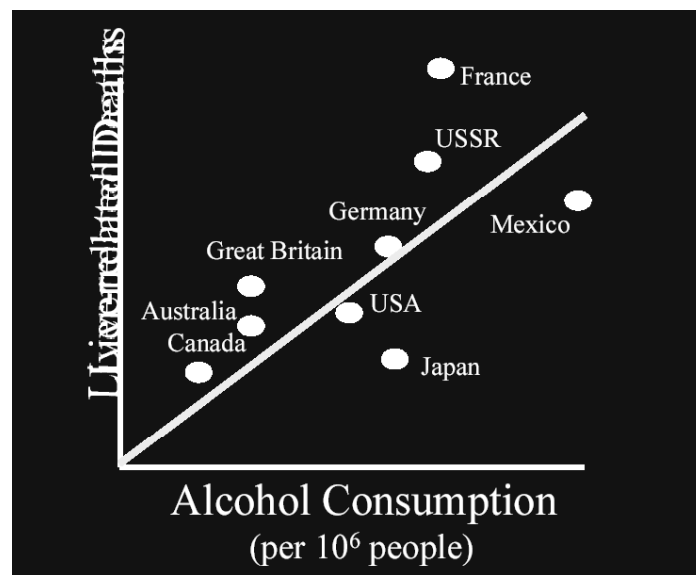
Necrosi diffusa o massiva

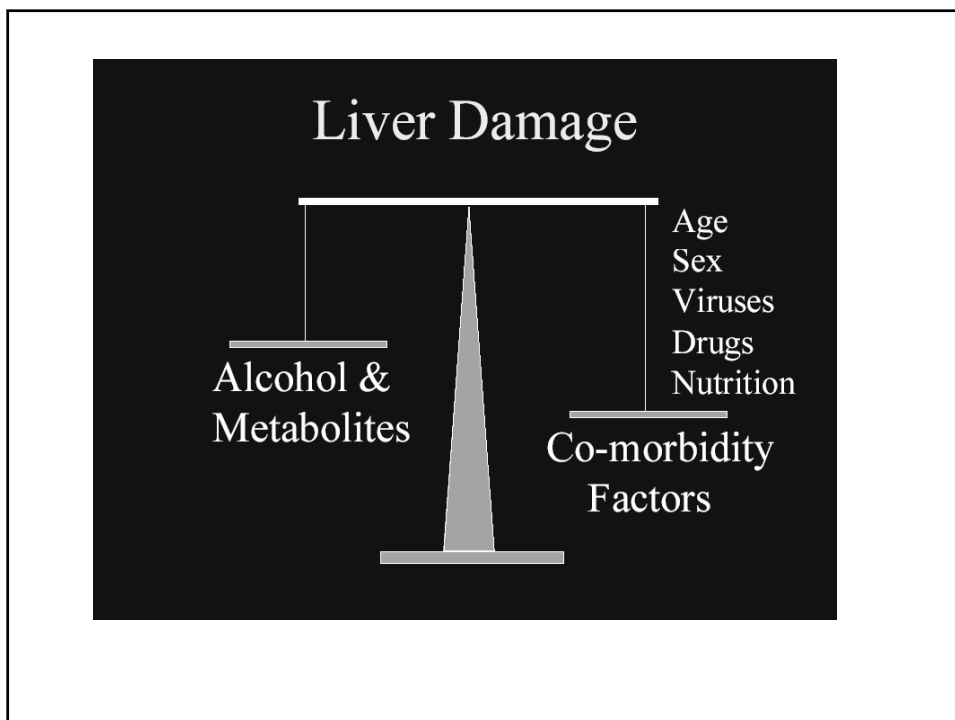
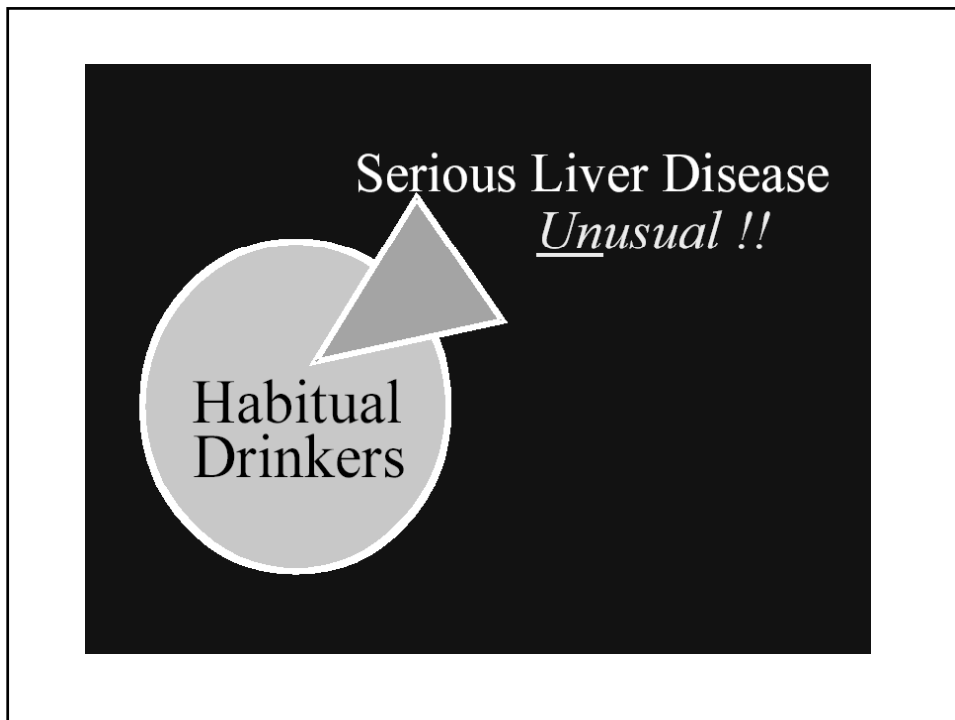
Fibrosi e cirrosi

Colestasi

Granulomi

### 3) Danno epatico da alcool

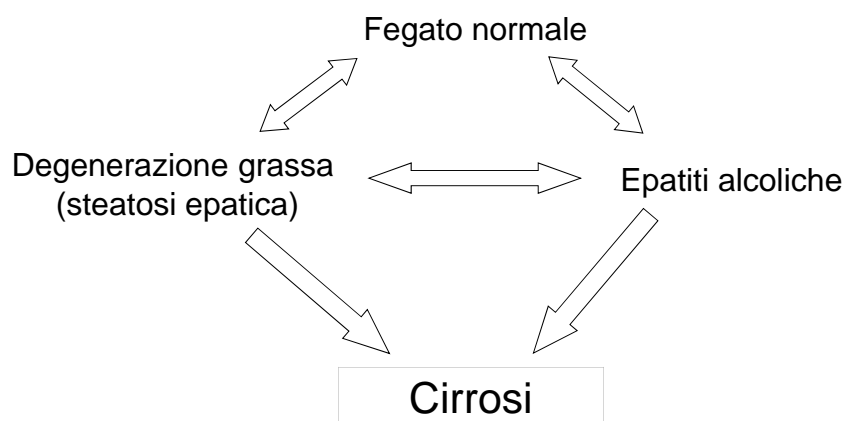


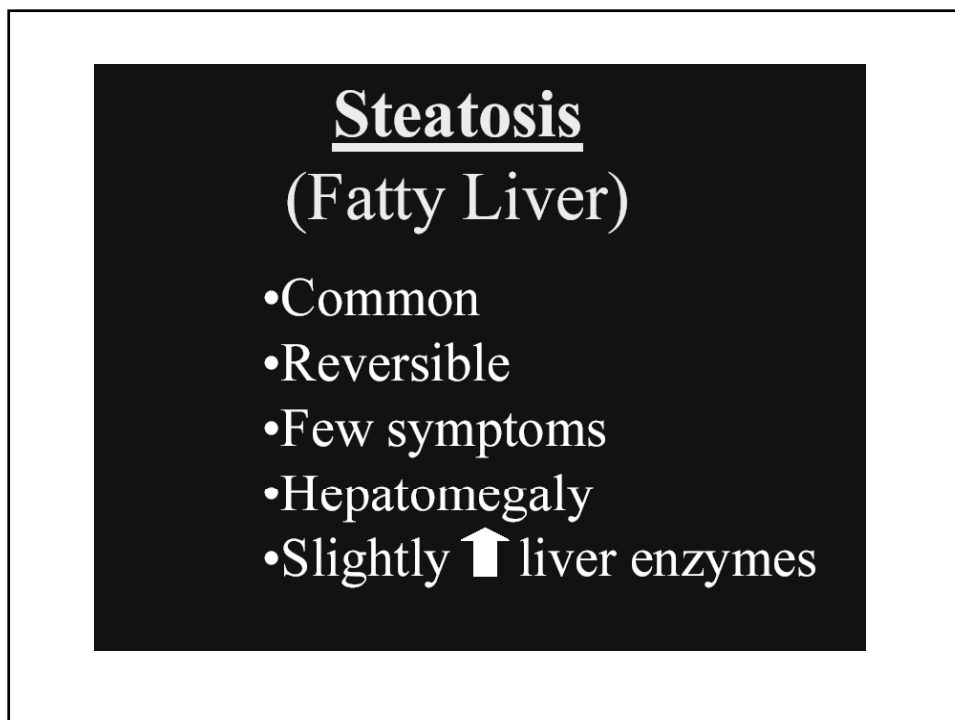
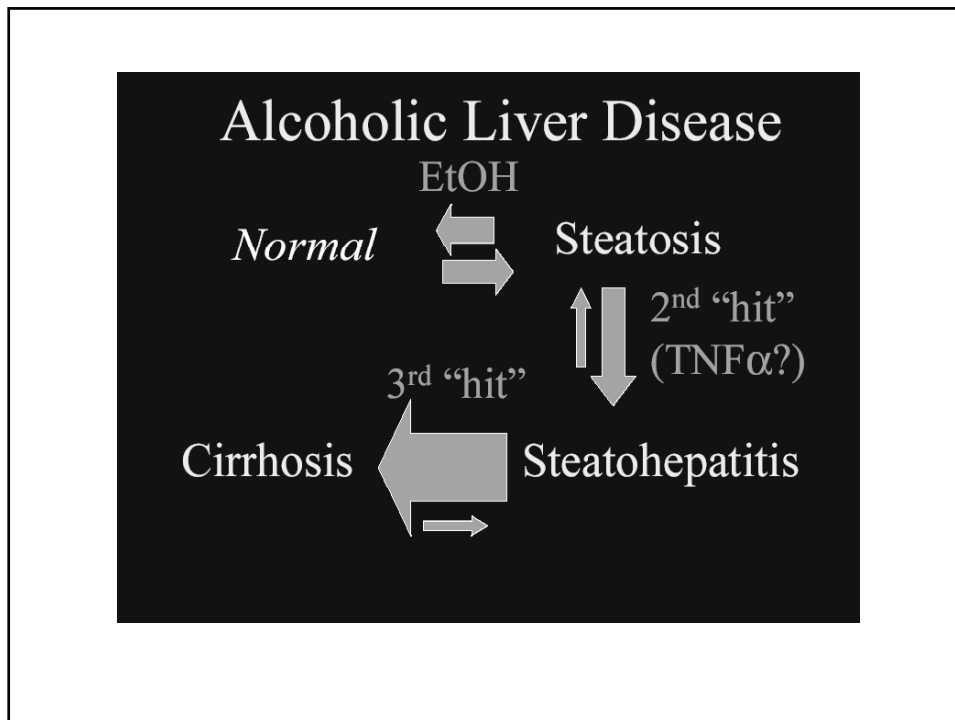


## Ingestione giornaliera di alcool e danno epatocitario

- fino ad 80 gm                      modificazioni modeste e reversibili
- tra 80 e 160 gm                    rischio limite per un danno severo
- oltre 160 gm                        danno severo e consistente

## Spettro istologico del danno epatico da alcool





## Steatohepatitis

(Fat + inflammation & injury)

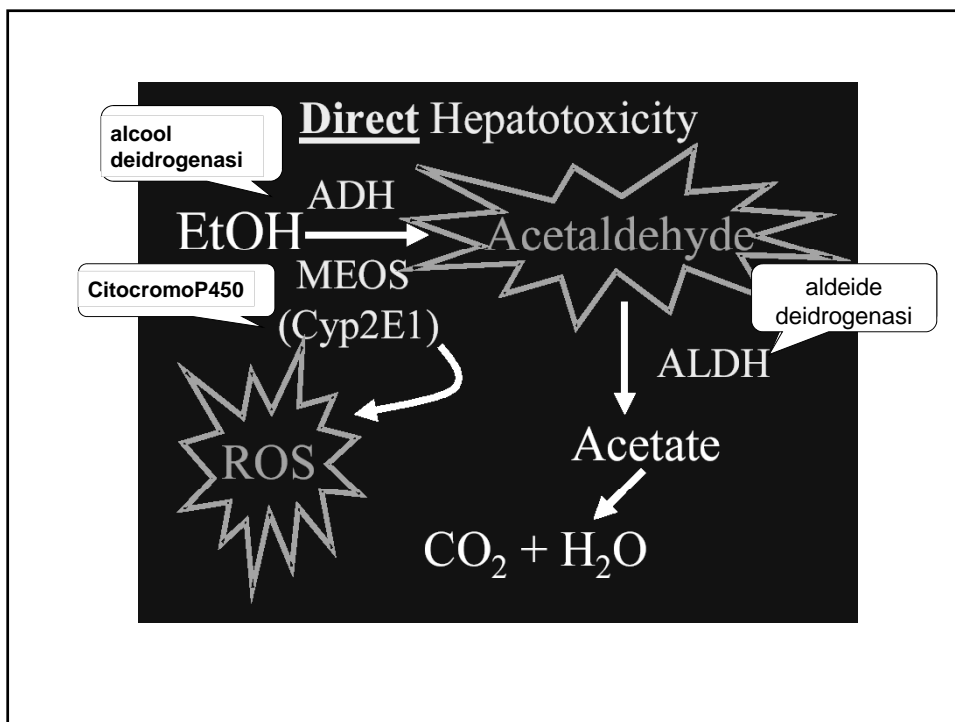
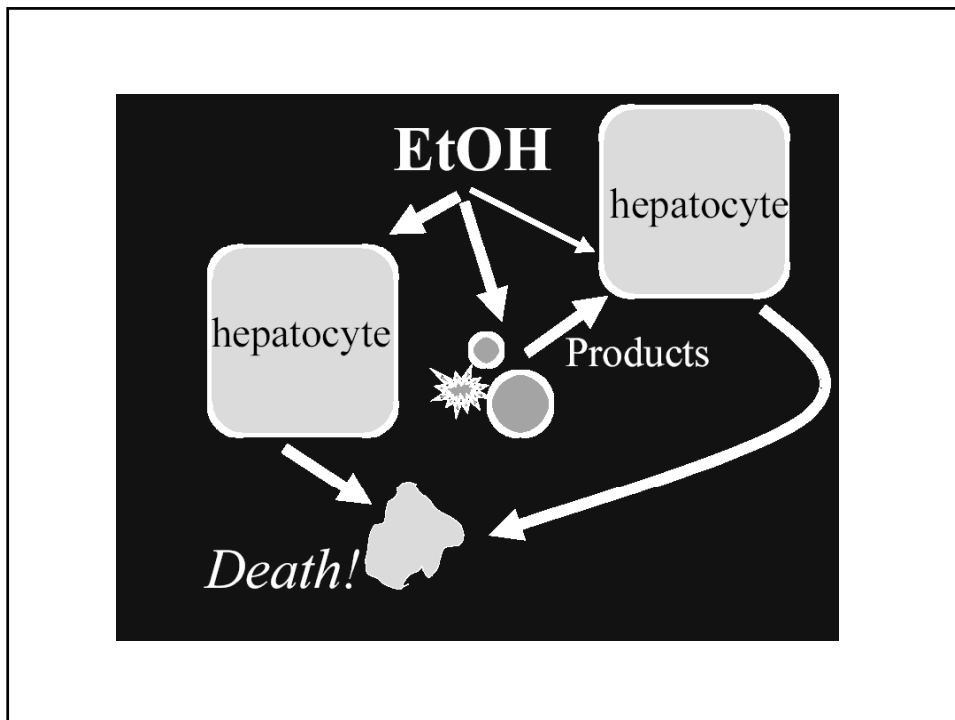
- Less common
- Precursor of cirrhosis \*
- Generally few symptoms
- Can → multi-organ failure, death

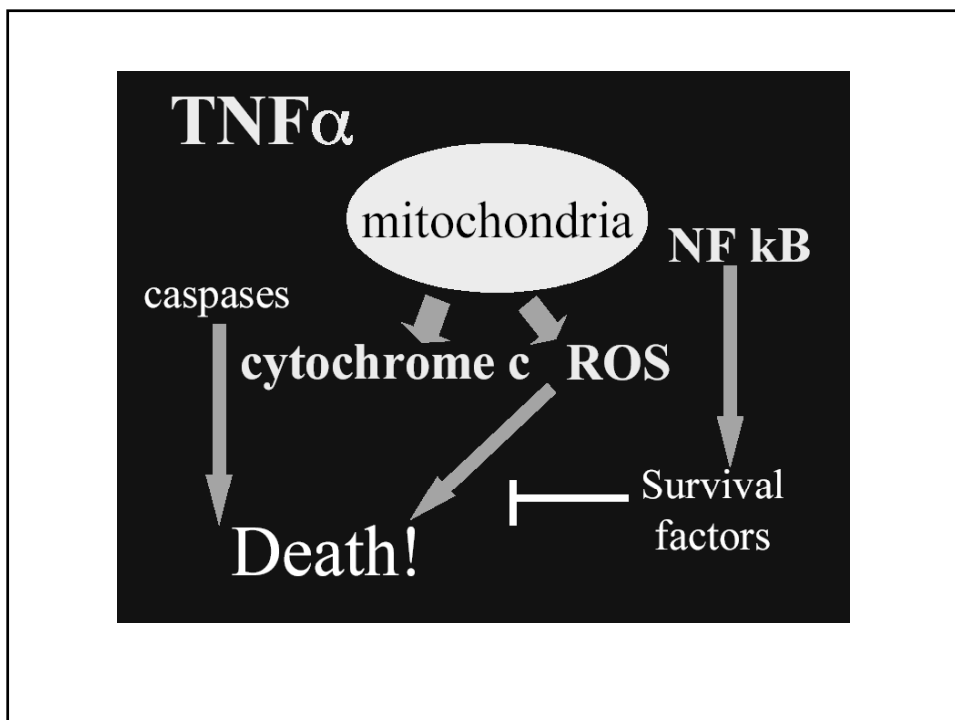
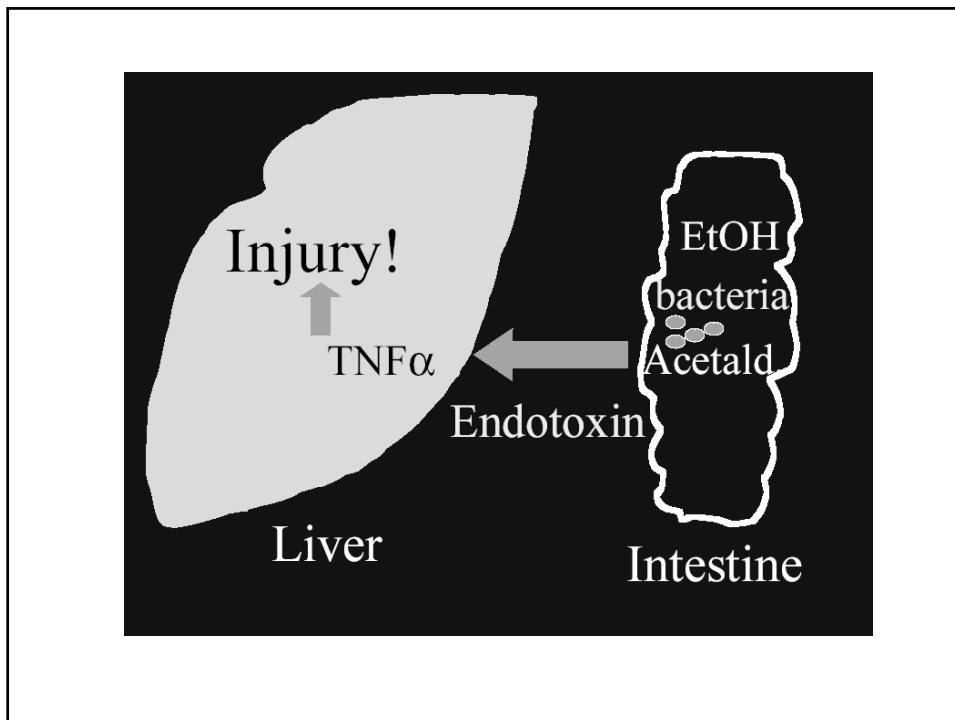
\* Can also occur in patients with cirrhosis

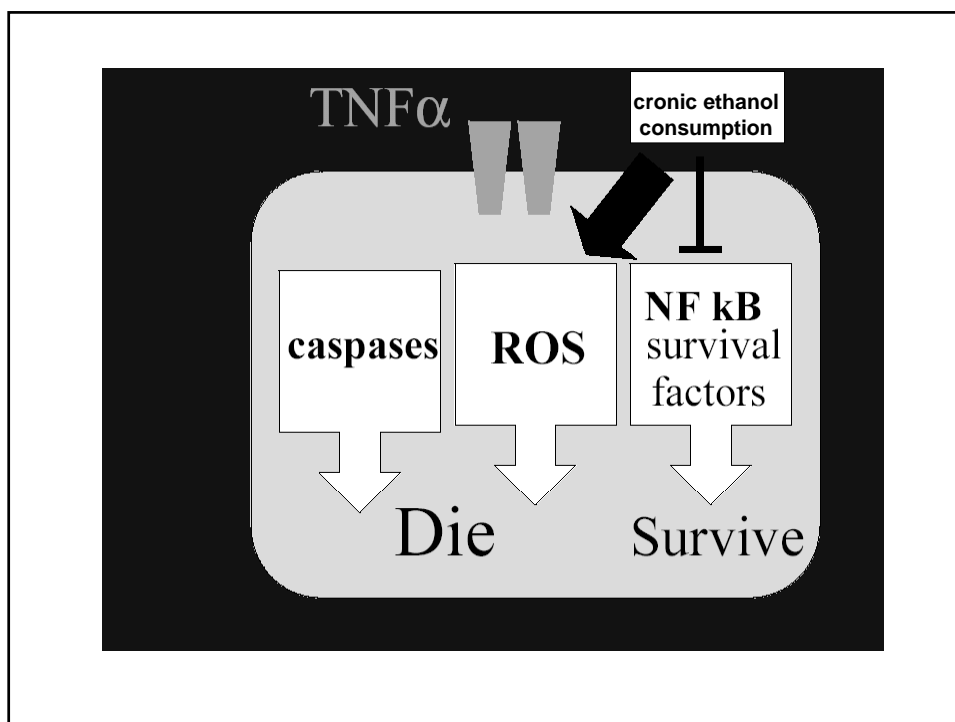
## Cirrhosis

Scar, nodules

- Eventually develops in 20%
- Morbidity common  
(jaundice, ascites, bleeding, cachexia, infections, encephalopathy)
- Liver cancer, death in most within 10 years





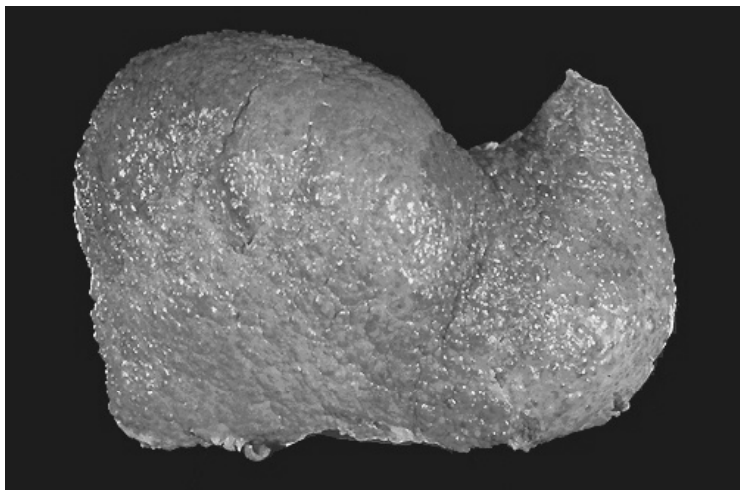


## **Cirrosi epatica**

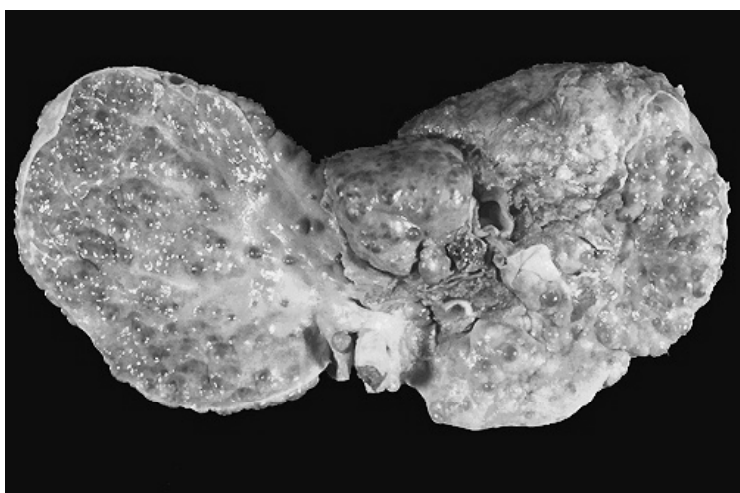
**Fibrosi**

**Noduli parenchimali**

**Sovvertimento dell'architettura parenchimale**



***Cirrosi micronodulare***



***Cirrosi macronodulare***

### Eziologia della cirrosi

- Malattia epatica alcolica (60-70%)
- Epatite virale (10%)
- Malattie delle vie biliari (5-10%)
- Cirrosi criptogenetica (10-15%)

### Patogenesi della cirrosi

Deposito di collagene tipo I e III nei lobuli epatici  
e formazione di setti

Neoformazione di vasi

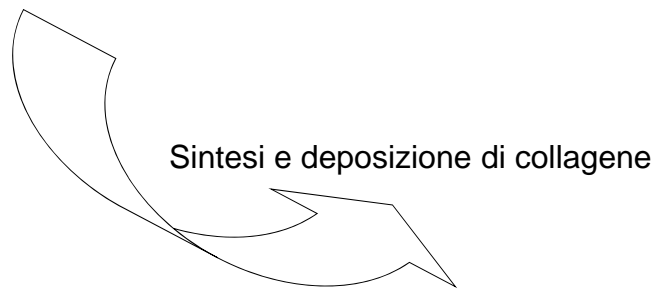
Deposito continuo di collagene negli spazi di Disse

Inflammatione cronica  
e produzione di TNF alpha, IL1 e TGF-beta

Citochine prodotte da cellule endogene attivate  
(cellule di Kupffer, cellule endoteliali)

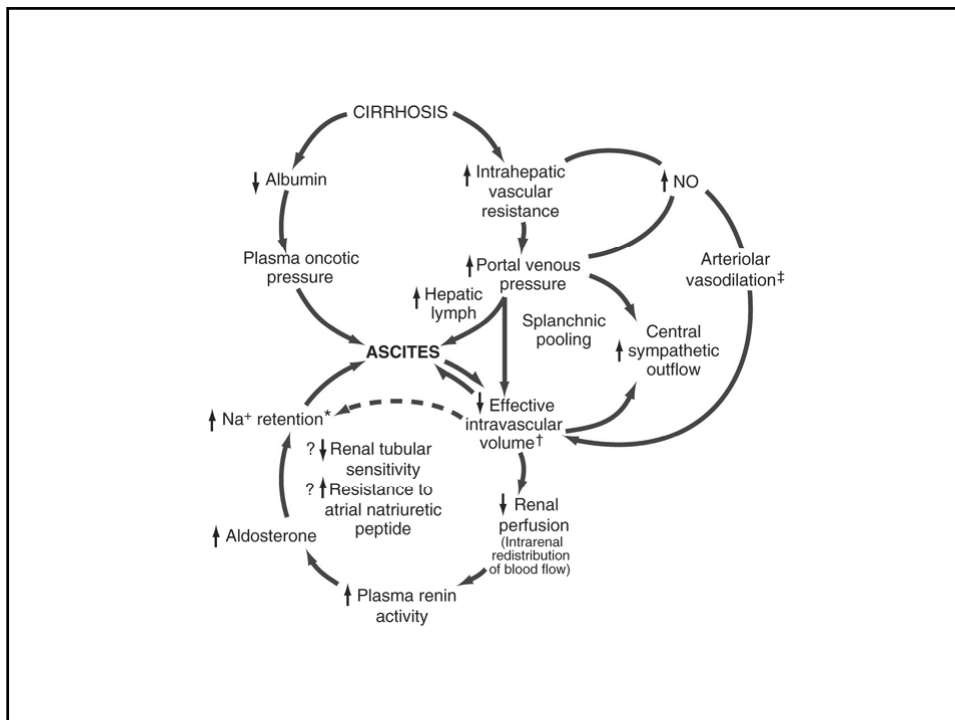
Distruzione della matrice extracellulare

Stimolazione diretta delle cellule di Ito



### **Manifestazioni cliniche della cirrosi**

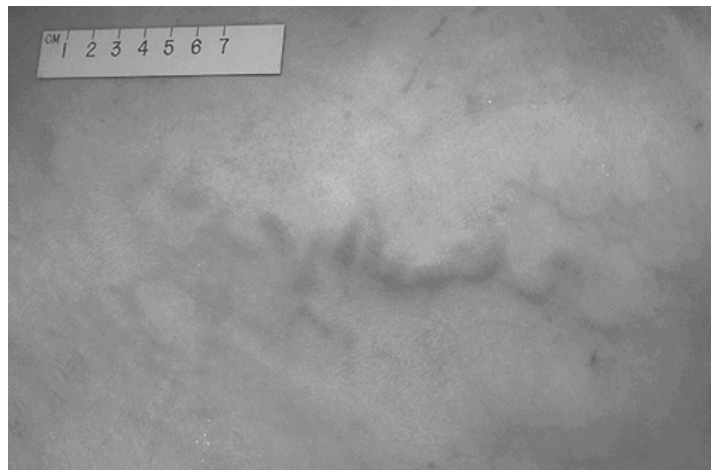
- Ipertensione portale
- Ascite
- Shunts porto-sistemici
- Splenomegalia



### Shunts porto-sistemici



*Varici esofagee*



***Caput medusae***

***splenomegalia***

