

Epatiti Croniche

Marco Romano
Gastroenterologia, SUN
0815666714
3356768097
marco.romano@unina2.it

Definizione

- Processo necroinfiammatorio del fegato continuo per almeno 6 mesi

Classificazione

- Eziologia
- Attività istologica (grade)*
- Progressione (stage)*

* Valutabili (grading e staging) mediante esame istologico di biopsia epatica

Eziologia

- Virale
- Autoimmune
- Farmaci
- Alcool
- Dismetabolica (NAFLD)
- Alterato metabolismo del ferro
- Alterato metabolismo del rame
- Deficit di alfa1-antitripsina

Attività Istologica

- Grado di necrosi periportale ed interruzione della lamina limitante gli epatociti portali da parte del processo infiammatorio (piecemeal necrosis o interface hepatitis)
- Grado di necrosi confluyente che porta alla formazione di ponti tra strutture vascolari (porto-portale o porto-centrale: bridging necrosis)
- Grado di infiammazione portale

Progressione

- Grado di fibrosi epatica. Quando i setti fibrosi circondano noduli di parenchima epatico ed alterano la normale struttura del lobulo epatico: cirrosi.

Epatite Cronica Virale

- HBV
- HCV
- HDV

Epatite Cronica Autoimmune

- Risultato di un processo cellulo-mediato diretto contro cellule epatiche innescato da fattori ambientali (chimici o virali) in soggetti predisposti alla autoimmunità
- Evidenza a favore di patogenesi autoimmune:
 1. Lesioni istopatologiche epatiche composte da linfociti T citotossici e plasmacellule
 2. Autoanticorpi circolanti
 3. Associazione con altre patologie autoimmuni
 4. Aplotipo di istocompatibilità analogo a quello di altre patologie autoimmuni (HLA-B1, HLA-B8, HLA-D3)
 5. Risposta a trattamento immunosoppressore

Classificazione

- Tipo 1: positività per ANA (pattern diffuso) ed SMA; giovani donne, iper-gammaglobulinemia
- Tipo 2: positività per anti-LKM1; bambini, area Mediterranea
- Tipo 3: positività per anticorpi anti-soluble liver antigen (SLA)liver pancreas antigen (LPA); giovani donne, caratteristiche cliniche simili a tipo 1

Laboratorio

- Aumento AST ed ALT
- Marcata iper-gammaglobulinemia (>2.5g/L)
- Positività per autoanticorpi
- Fattore reumatoide positivo

Istologia

- Portite e peripheral piecemeal necrosis (elementi mononucleati e plasmacellule)
- Necrosi ed infiammazione lobulare con formazione di "rosette" (segno di rigenerazione epatocellulare)

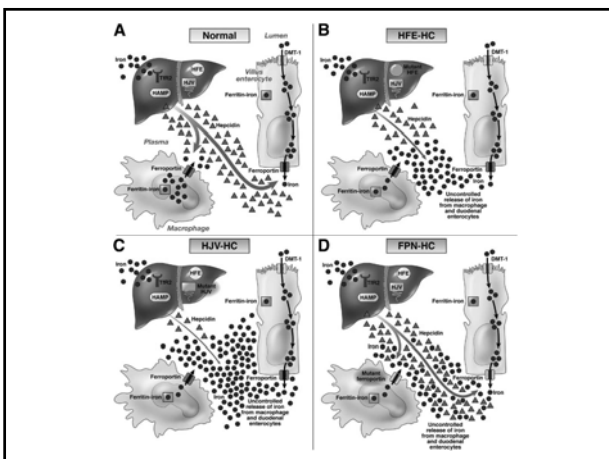
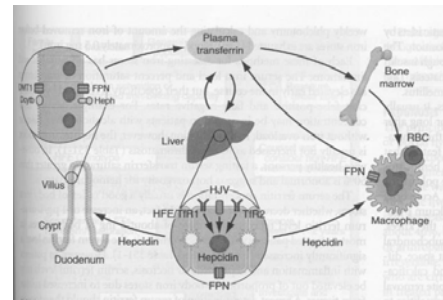
Terapia

- Glicocorticoidi (prednisone 60 mg/die da ridurre gradualmente fino a 20 mg/die)
- Prednisone (30 mg/die da ridurre) + azatioprina (50 mg/die)

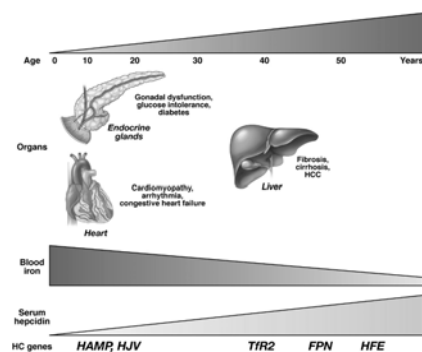
Emocromatosi

- Emocromatosi Ereditaria (HH): Disordine del metabolismo del ferro caratterizzato da inappropriato assorbimento intestinale con successiva deposizione del ferro in eccesso in cellule parenchimali con danno tissutale, fibrosi ed insufficienza di organo
- Accumulo di ferro secondario: conseguenza di incongrua terapia marziale, anemia emolitica con eritropoiesi inefficace

Metabolismo del Ferro



Basi Genetiche e Fenotipo dell'Emocromatosi



Manifestazioni Cliniche

- Spesso asintomatica e sintomi aspecifici: letargia, artralgie, modifiche del colorito cutaneo, perdita della libido, iperglicemia
- Epatomegalia (95%)
- Iperpigmentazione cutanea (colorito bronzino) da accumulo di melanina e ferro a livello del derma
- Diabete mellito (65%)
- Artropatia (25-50%)
- Cardiomiopatia (15%)
- Ipogonadismo

Tipica Presentazione delle Varie forme di Emocromatosi

HFE hemochromatosis
<ul style="list-style-type: none">• Caucasian, male, 40–50 years old• Fatigue, dark skin, arthralgia and/or hepatomegaly• Elevated TS and SF
TfR2 hemochromatosis
<ul style="list-style-type: none">• Caucasian or non-Caucasian, male or female, 30–40 years old• Cardiomyopathy, endocrinopathy, liver disease• Elevated TS and SF
HJV or HAMP hemochromatosis
<ul style="list-style-type: none">• Caucasian or non-Caucasian, male or female, 15–20 years old• Impotence/amenorrhea and/or cardiomyopathy• High TS and SF
Ferroportin disease
<ul style="list-style-type: none">• Caucasian or non-Caucasian, male or female, 10–80 years old• One parent with unexplained hyperferritinemia• Unexplained elevation of SF and normal TS

Diagnosi

- Saturazione della transferrina >45% sideremia/TIBC (transferrina x1.25)x100
- Ferritinemia (300-1000 µg/L)
- Test genetico per HFE genotipo
- Se HFE negativo considera non-HFE HH
- Biopsie epatica (per fibrosi/cirrosi) con valutazione del contenuto epatico di ferro
- MRI

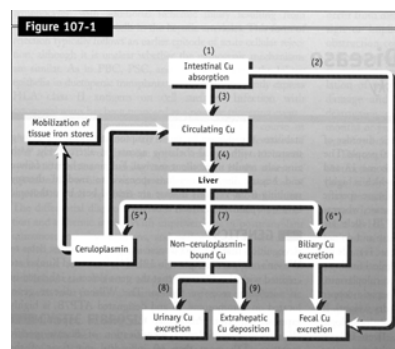
Terapia

- Flebotomia di 500 ml (200-250 mg di ferro) una volta alla settimana fino a ferritinemia di 50 µg/L, successivamente una flebotomia ogni 3 mesi (per mantenere ferritinemia tra 50-100 µg/L)
- Agenti chelanti il ferro (deferossamina) per via parenterale: rimuove 20 mg di ferro al giorno

M. Di Wilson

- Disordine ereditario del metabolismo del rame causato da una mutazione del gene *ATP7B* che codifica per una ATP-asi di membrana che trasporta il rame
- *Conseguenze: tossicità epatica e cerebrale*

Metabolismo del rame



Patogenesi

- Il deficit della proteina ATP7B causa:
 1. deficit della escrezione biliare del rame, con accumulo epatico di rame e danno ossidativo
 2. ridotta incorporazione del rame nella apoceruloplasmina con conseguente eccessivo catabolismo e bassi livelli sierici di ceruloplasmina (che lega oltre il 90%)
 3. aumento nel tempo del rame libero che si accumula a livello cerebrale con disordini neurologici e psichiatrici

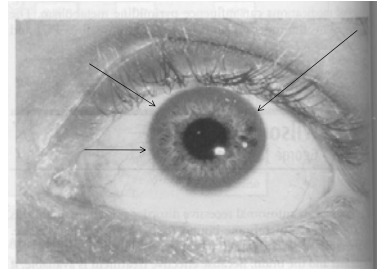
Clinica

- Malattia epatica nei primi 20 anni di vita, spesso il primo segno è un episodio di epatite acuta
- Manifestazioni neurologiche tra i 20 e 30 anni: alterazione tono muscolare, incoordinazione motoria, tremore. Spesso disartria e disfagia. Ipotensione ortostatica, perdita della memoria, convulsioni
- Disturbi psichiatrici con anomalie comportamentali (perdita del controllo emozionale, depressione)
- Altro: amenorrea, colelitiasi e nefrolitiasi, osteoartrite, anello di Kaiser Fleisher-

Diagnosi

- Ceruloplasmina bassa nel 20% dei casi (scarsa utilità)
- Anello di Kaiser Fleisher (99% dei pz con sintomi neurologici/psichiatrici e solo 30-50% pz con presentazione epatica)
- Cupruria delle 24 ore aumentata ($> 100 \mu\text{g}/24$ ore) (molto utile)
- Biopsia epatica con determinazione del rame tissutale ($> 200 \mu\text{g}/\text{g}$ di tessuto secco) (molto utile)

Anello di Keiser Fleisher



Terapia

- Zinco (epatite o cirrosi non scompensata): blocca l'assorbimento intestinale del rame ed induce la sintesi di metallothioneine epatiche che sequestra il rame tossico in eccesso
- Agenti chelanti il rame: penicillamina (in disuso) trientina

Deficit di alfa1antitripsina ($\alpha 1\text{AT}$)

- Descritto per la prima volta nel 1960 associato a BPCO
- Causa di malattia epatica in bambini, adolescenti ed adulti
- Spesso scoperto casualmente per screening in pz con elevazione di AST/ALT
- In altri casi, coesistente malattia polmonare in età giovanile o familiarità per epato/pneumopatia
- Diagnosi: riduzione livelli sierici di $\alpha 1\text{AT}$ – BE: globuli PAS positivi diastasi-resistenti alla periferia dei lobuli epatici
- Terapia: AT ricombinante utilizzato in pz pneumopatici ma di scarsa utilità in epatopatici - OLT

Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Marco Romano
Gastroenterologia-SUN

NAFLD

- NAFL: non alcoholic fatty liver (steatosi epatica): prognosi benigna
- NASH: non alcoholic steatohepatitis: fibrosi e progressione a cirrosi

Cause

- Diabete
- Sindrome metabolica
- Tamoxifene, amiodarone
- By-pass digiunale

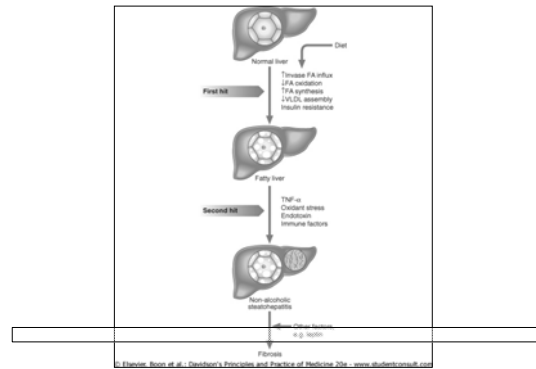
Sindrome Metabolica (o S. di Reaven o Sindrome X)

- Iperinsulinemia
- DM2 o ridotta tolleranza al glucosio
- Obesità viscerale
- Iperensione
- Basso HDL ed alto LDL colesterolo
- Aumento trigliceridi
- Microalbuminuria
- Aumento fibrinogeno
- Aumento uricemia
- Aumento plasminogen activator inhibitor-1

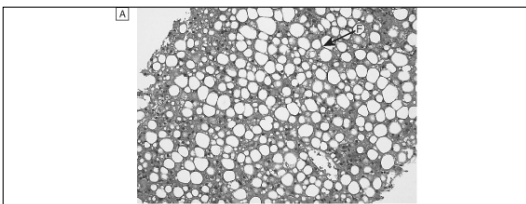
Diagnosi S. Metabolica

1. Circonferenza vita > 94 cm M e > 80 cm F
+ almeno 2 tra
 - Ipertrigliceridemia >150 mg/dl
 - Diminuzione HDL <40 mg/dl M e <50 mg/dl F
 - Ip. Arteriosa > 130/85 mm Hg
 - Iperglicemia > 100 mg/dl o DM2

NAFLD Patogenesi: "Two-Hit" Hypothesis

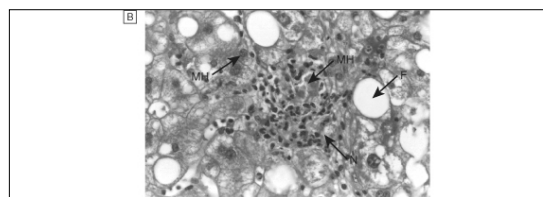


Steatosi Epatica



© Elsevier, Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

NASH



© Elsevier, Boon et al.: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20e - www.studentconsult.com

F: gocce di grasso; N: neutrofilii; MH: Mallory's hyaline

Clinica e Laboratorio

- Asintomatica
- Aumento AST ed ALT (AST>ALT)
- Isolato aumento di GGT
- AST > 2 x vmn e sindrome metabolica (ipertrigliceridemia, DM2, BMI>25, obesità centrale): valore predittivo positivo per NASH vs NAFL
- US: non utile per discriminare NASH da NAFL
- Biopsia epatica

Diagnosi

- Escludere altre cause note di elevazione di transaminasi

Terapia

- **Ridurre BMI ed insulino-resistenza**
- Metformina farmaco di prima scelta in DM2 associato a NAFLD
- Pioglitazone: sembra migliorare AST ed ALT e ridurre fibrosi ed infiammazione
- Anti-ossidanti (Vit E): non efficaci
- Non razionale per statine che non sono però controindicate se NAFLD associata ad iperlipemia

Cirrosi Biliare Primitiva

- Sindrome colestatica cronica caratterizzata da infiammazione portale e necrosi dei colangiociti dei dotti di piccolo e medio calibro
- Causa: ignota
- 4 stadi: Stadio I (lesioni duttali floride): processo necroinfiammatorio localizzato agli spazi portali con infiltrazione linfomonocitaria e distruzione dei dotti di piccolo e medio calibro – Stadio II (duttopenia) Piecemeal necrosis e riduzione del numero dei dotti biliari con proliferazione dei duttuli biliari più piccoli – Stadio III: Bridging fibrosis – Stadio IV: Cirrosi

Clinica

- F>M; 50 anni
- Astenia
- Prurito, intermittente, soprattutto serale
- Iperpigmentazione al tronco ed alle braccia (sede del grattamento)
- Xantelasmii (accumulo di colesterolo a livello cutaneo)
- Dolore osseo (osteoporosi)

Laboratorio e Diagnosi

- Aumento AST ed ALT
- Aumento indici di colestasi (ALP e gammaGT)
- Positività per AMA (90%)
- Aumento IgM
- Biopsia epatica (specie in AMA negativi)

Terapia

- UDCA 15 mg/kg di peso corporeo: rallenta la progressione ma non determina regressione

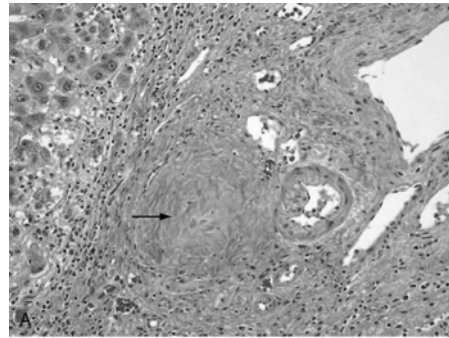
Colangite Sclerosante Primitiva

- Sindrome colestatica cronica caratterizzata da diffusa infiammazione e fibrosi che interessa l'intero albero biliare con conseguente ostruzione dei dotti biliari intra ed extraepatici e successivo sviluppo di cirrosi.
- Causa: ignota
- Anatomia Patologica: proliferazione duttale, duttopenia, pericolangite con fibrosi periduttale a sfoglia di cipolla (onion skin fibrosis)

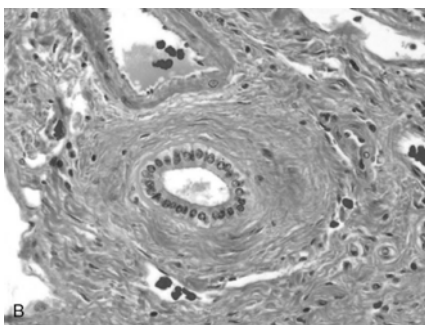
Clinica

- M>F, 50 anni
- Astenia, prurito, steatorrea e deficit di vitamine liposolubili
- Associazione con UC nel 50% dei casi
- Laboratorio: aumento di AST/ALT e di indici di colestasi; auto anticorpi negativi. pANCA positivo nel 65% dei casi.

PSC: colangite fibro-obliterante



PSC: Onion Skin Fibrosis



Diagnosi e Terapia

- Aumento di AST/ALT e di indici di colestasi; auto anticorpi negativi. pANCA positivi nel 65% dei casi.
- Colangio RMN: multipli restringimenti con aspetto a corona di rosario o a collana di perle dei dotti biliari intra ed extra epatici
- Terapia: UDCA 20 mg/Kg di peso corporeo