

Ipertransaminasemia

Per valutare le transaminasi utilizziamo principalmente ALT (GOT), che va paragonata ad i valori massimi normali. Per definire un'ipertransaminasemia è necessario avere un aumento delle transaminasi per almeno un mese, registrato in due esami biochimici differenti.

Bisogna escludere i big three:

1. Epatiti virali
2. Epatite alcolica
3. NAFLD

HBV → La diagnosi si fa quando troviamo HbsAg positivo, successivamente per sapere se il virus è in una fase di replicazione attiva andiamo a cercare l'HBV-DNA (il paziente può essere contagioso anche se l'HBV-DNA esce negativo, poichè tracce di DNA sono presenti quando HbsAg è positivo). Teoricamente possiamo anche dosare l'HbeAg, ma il più delle volte lo troveremo negativo, poichè il paziente ha già superato la fase acuta dell'infezione e potrebbe già essere positivo alla ricerca degli HbeAb. Da qualche anno a questa parte si è abbandonato il concetto di portatore sano, anche il paziente senza manifestazioni cliniche e/o sierologiche della patologia viene considerato malato.

N.B. Durante la sieroconversione si passa da HbsAg ad HbsAb, proprio durante questa transizione agli esami potrebbero uscire entrambi negativi (Attenzione perché di solito i due sono mutualmente esclusivi!)

Il paziente dopo la diagnosi va immediatamente mandato dall'epatologo che eseguirà la biopsia epatica per stadare la malattia. All'inizio della patologia avremo \uparrow ALT/ \downarrow AST, quando evolve in cirrosi si avrà l'inversione del rapporto con \downarrow ALT/ \uparrow AST. L'HBV evolve rapidamente in cirrosi (molto più velocemente rispetto all'HCV), e soprattutto può evolvere in HCC anche in assenza di un substrato cirrotico (a differenza dell'HCV), per cui saranno necessari controlli semestrali con ecografia epatica in tutti i pazienti affetti da HBV e in quei bambini nati da madre HbsAg positiva, nonostante risultino essere HBV-DNA negativi e abbiano valori quasi pari a zero di HbsAg.

Il trattamento si basa su due punti fondamentali:

- Immunostimolazione: PEG-Interferone α 2A 1 fl/sett. Il 20% dei pazienti raggiunge l'eradicazione con negativizzazione di HbsAg, l'ADR principale è la mielosoppressione. Questo approccio terapeutico è indicato soprattutto nei giovani con HBV ed altre patologie che gioverebbero dell'IFN (per esempio quelli affetti da Policitemia Vera)
- Antivirali diretti: Entecavir e Tenofovir, due potenti inibitori della replicazione virale che mostrano tassi di resistenza più bassi rispetto agli altri antivirali. L'HbsAg rimane positivo poichè questi farmaci bloccano unicamente la replicazione virale. E' una terapia che va fatta a vita perchè dopo la sospensione del farmaco la replicazione si riattiva, potendo addirittura causare una riacutizzazione dell'epatite cronica.

HCV → La diagnosi si fa quando troviamo HCVAb positivo (che può rimanere tale anche dopo terapia, però se HCV-RNA è negativo allora la malattia è assente), cronicizza nel 40-50% dei casi (si può assistere a casi di guarigione spontanea, soprattutto in giovani donne tra i 20-40 anni). Per confermare la diagnosi facciamo la ricerca dell'HCV-RNA quantitativo ed eventualmente si può tipizzare il genotipo, di cui i più frequenti sono:

- Tipo I: Giovani-adulti che hanno contratto l'infezione per via sessuale o per via parenterale inapparente
- Tipo II: Infezioni post-trasfusionali, in anziani e nelle donne
- Tipo III: Tossicodipendenti o che hanno avuto rapporti sessuali con persone con storie di tossicodipendenza

E' necessario stadiare la malattia, ma il più delle volte la biopsia è superflua, si utilizza l'elastometria epatica (che misura il grado di elasticità del parenchima epatico) ed i valori laboratoristici alterati (normalmente il rapporto ALT/AST è a favore di AST, detto anche GOT).

Per capire se l'epatopatia è ad uno stadio avanzato oppure no basta effettuare una conta piastrinica che in caso di malattia avanzata risulterà diminuita, in parte per la splenomegalia congestizia da ipertensione portale, in parte perché il fattore di crescita piastrinico è la Trombopoietina, prodotta proprio dal fegato.

Sistema MEDI (MEDL?) per valutare il grado di disfunzione epatica:

- Piastrine (↓)
- Creatininemia (↓)
- Bilirubinemia (↑)
- INR (↑)

Per il trattamento è necessario utilizzare sempre una combinazione di antivirali per 3-6 mesi per evitare l'insorgenza di resistenze, il problema principale della terapia antivirale antiHCV è l'interferenza con gli altri farmaci (in un paziente anziano con comorbidità questo può rappresentare un problema serio).

Epatite alcolica → cut-off di 20 g/die di etanolo per le donne e 30 g/die di etanolo per gli uomini. L'anamnesi va fatta insieme ad un familiare, perché il paziente alcolizzato tenderà a minimizzare il suo consumo d'alcol. Ha una diminuita propensione ad evolvere in HCC rispetto alle epatiti virali, ma ha una tendenza a sviluppare ipertensione portale molto maggiore (i cui segni sono dati da ascite, ittero, dormiveglia, nervi dermici), il danno è principalmente centrolobulare.

Parametri laboratoristici che coadiuvano la diagnosi: ↑MCV (per deficit di folati), ↑IgA, reperto bright all'ecografia (in caso di steatosi), reperto Coarse (in caso di cirrosi), Ipertrigliceridemia senza diminuzione delle HDL, Iperferritinemia senza aumento dell'indice di saturazione della transferrina.

[Nota a parte: Classico pattern della dislipidemia ateromasica: ↑trigliceridi, ↓HDL, LDL normali e colesterolo totale normale. Estremamente suggestivo di Sd. Metabolica]

Durante un episodio di acuzie dell'epatite alcolica può essere utile somministrare:

Scaricato da www.sunhope.it

- N-Acetylcysteina 2 fl x 2/die
- Glutazione 2 fl/die

Per ridurre lo stress ossidativo e ristabilire l'equilibrio all'interno dell'epatocita.

[Breve intermezzo sull'**emocromatosi** → la diagnosi è bioptica, al laboratorio avremo aumento della ferritina ed un'ipersaturazione della TIBC (Total Iron Binding Capacity). $TIBC = (Sideremia / Transferrina \times 1,25)$, si calcola che il ferro legni la Transferrina per il 75% ed altre proteine per il 25% (motivo per cui si moltiplica per 1,25). Il valore normale di TIBC è compreso tra 21 – 45.

Tutte le malattie del fegato predispongono all'emocromatosi poichè la morte dell'epatocita libera Ferro che verra incorporato nel Sistema Reticolo Endoteliale ma che non verrà riconosciuto come forma di deposito e quindi continuerà anche l'assorbimento intestinale.

Il trattamento dell'emocromatosi si basa sui salassi e sull'eritrocitoafesi]

NAFLD → In questo caso l'ipertransaminasemia non predice la gravità della patologia. Nella NAFLD (Steatosi non alcolica, che però spesso e volentieri coesiste con quella alcolica) è fondamentale l'anamnesi. La steatosi può evolvere in steatoepatite e successivamente in cirrosi (detta anche Burned Out NAFLD, poichè non rimane nessun aspetto steatosico nel fegato). Per differenziare la steatosi epatica semplice non alcolica dalla steatoepatite si può fare solo la biopsia epatica, mentre la cirrosi epatica la vediamo all'eco associata alla tipica dilatazione della vena porta. Il danno è principalmente centrolobulare e il valore della transaminasemia non si correla alla gravità della malattia.

Le caratteristiche salienti della cirrosi sono: Ipertrofia del lobo caudato, ipotrofia del lobo destro, diametro della Vena Porta > 12 mm, margini irregolari, rallentamento del flusso al doppler portale.

Se coesiste Sd. Metabolica la diagnosi si pone con facilità (sempre escludendo i Big Two precedenti).

La steatosi semplice di solito non tende alla progressione, mentre nella steatoepatite le condizioni del fegato possono modificare la prognosi del paziente.

[E se abbiamo una NAFLD in un paziente NON obeso e NON sedentario? Verosimilmente sarà su base genetica, per mutazione del gene PMPLA che codifica per un enzima chiave nel metabolismo degli acidi grassi all'interno dell'epatocita.]

Trattamento (N.B. Ad oggi Dieta e esercizio fisico sono l'unico approccio terapeutico efficace)

- Dieta: NO P: Pane, Pasta, Pizza, Patate, Pasticceria + Nessuna bevanda che non sia acqua
- Esercizio fisico: Cominciamo con l'aerobico per far riattivare le masse muscolari e poi passiamo a quello anarobico che ha migliori effetti sulla regressione della steatosi. Necessario 30 min/die per 4 giorni alla settimana
- Se il paziente avrà un aumento solo dei trigliceridi, useremo un fibrato. Se il paziente ha un aumento solo del colesterolo utilizzeremo una statina (attenzione al danno epatico da statine, se abbiamo un aumento delle TA persistente, possiamo pensare di dimezzare la

Scaricato da www.sunhope.it

dose della statina ottenendo comunque un buon effetto terapeutico con una minore tossicità).

- Controllo PA, attenzione a non utilizzare farmaci metabolicamente impattanti (MAI ACE-I, perché il filtrato renale è mantenuto grazie alla vasocostrizione, se vasodilatiamo con questo farmaco danneggiamo ulteriormente il paziente), come B-Bloccante durante la cirrosi è indicato il Propranololo.
- Spesso il paziente è diabetico o in pre-diabete, le linee guida suggeriscono di utilizzare la metformina, ma si è visto che non ha effetti benefici sul fegato, quindi si può pensare di sostituirla con un Glitazone (Pioglitazone) che però ha come ADR la sodioritenzione.
- Vit E. 600-800 UI/die se non è diabetico e se non è a rischio di emorragia cerebrale.
- Ac. Ursodesossicolico (ora c'è anche l'Ac. Obeticolico) 300 mg/die ha un effetto cosmetico perché diminuisce la gamma-GT (che è indicativo del danno a livello biliare, a differenza della Fosfatasi Alcalina che in questo caso non va dosata).

[DOMANDA D'ESAME: Quali sono le principali patologie con Na-ritenzione? Bisogna rispondere velocemente:

- Scompenso
- IRC con proteinuria
- Cirrosi Epatica
- Malnutrizione con ipoproteinemia]

Se abbiamo Ipertransaminasemia e non c'è nessuno dei Big Three? Possiamo pensare a:

- **Drug Induced Liver Injury** → Statine, Androgeni, Estrogeni, ATB (soprattutto B-lattamici e macrolidi), FANS (soprattutto Nimesulide), Paracetamolo, Metotrexate, Corticosteroidi, Antiestrogeni (soprattutto Tamoxifene, Anastrozolo)
- **Celiachia** → Per accumulo di grasso nell'epatocita e per l'associazione con le epatiti A.I.
- **Epatiti A.I.** → Colpiscono soprattutto le donne tra i 25-55 anni, si ha un aumento delle IgG sieriche (> 1500) in assenza di una fase acuta, un aumento delle TA. La diagnosi si fa attraverso la biopsia epatica e la sierologia (si devono cercare ANA e ASMA, mai gli AMA che sono positivi solo in una forma in overlap con la COLANGITE (non più cirrosi) Biliare Primitiva e tralaltro sono IgM e non IgG).

Trattamento: Prednisone 0.5-2 mg/kg/die + Azatioprina (che però dà immunosoppressione, per cui prima di darla si devono sempre valutare CMV, TBC ed eventuale epatite pregressa. Fare il quadro protido elettroforetico e fare attenzione ad un eventuale abbassamento dell'ultima "montagnella")