



Uni-A.T.E.Ne.O. "Ivana Torretta"
Nerviano 2007

UNI-A.T.E.Ne.O. Ivana Torretta

Anno Accademico '10/'11

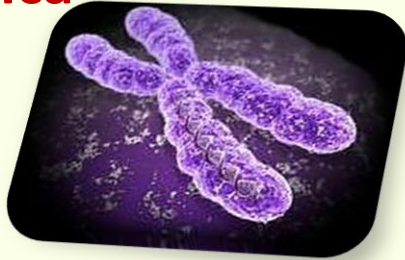
MEDICINA GENERALE, BIOLOGIA, SANITA'

- 1. La salute delle ossa: come mantenerla, come recuperarla**
- 2. Esami (quasi) normali ma mi dicono che son malato: perché?; che debbo fare?**
- 3. Il fegato: capire come funziona per comprendere quando non funziona**
- 4. Il mio fegato fa le bizze: quali farmaci, quale dieta?**
- 5. Le epatiti e le epatopatie croniche evolutive: a che punto siamo con le terapie**
- 6. Il pancreas: Carneade chi era costui?**

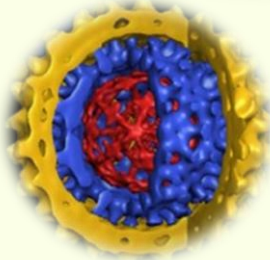


Patologie del fegato: classificazione clinica

Congenite



Infettive



Tossiche

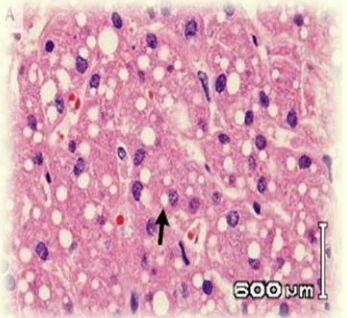


Neoplastiche

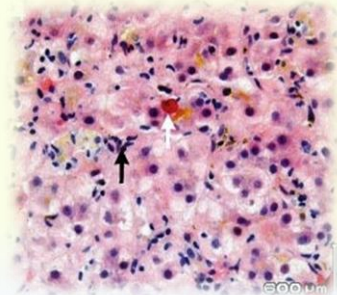


Patologie del fegato: evoluzione

Steatosi



**Infiammazione
/ necrosi**



Cirrosi

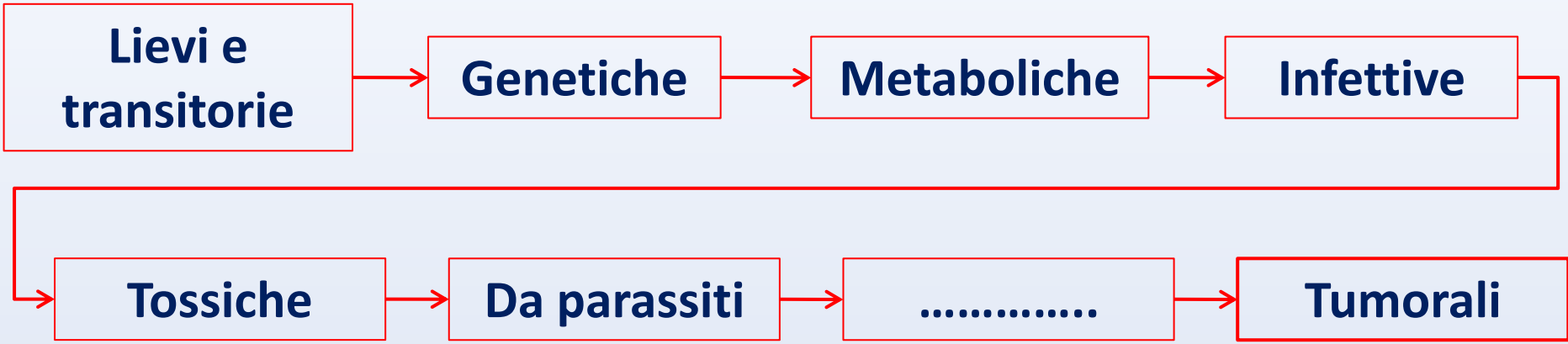
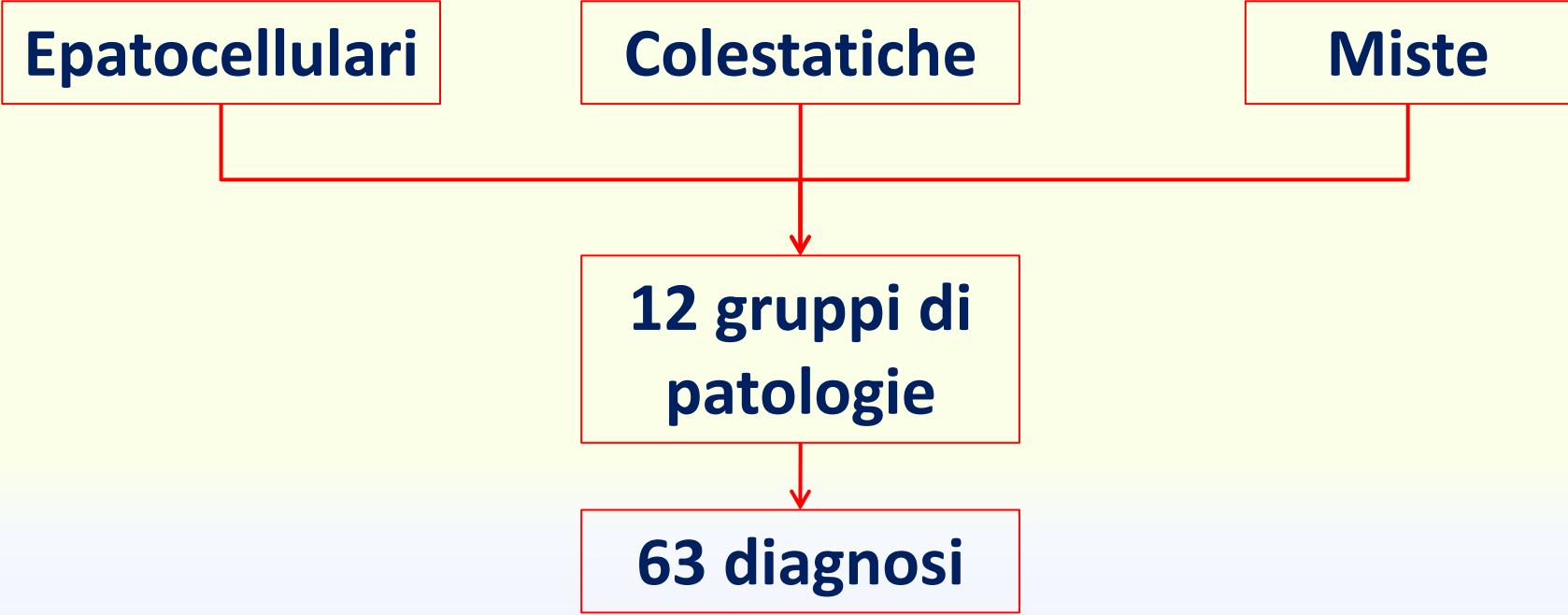


Carcinoma



Patologie del fegato: classificazione in base al danno e al grado*

Harrison's Internal Medicine, 17[^] ed (2009)



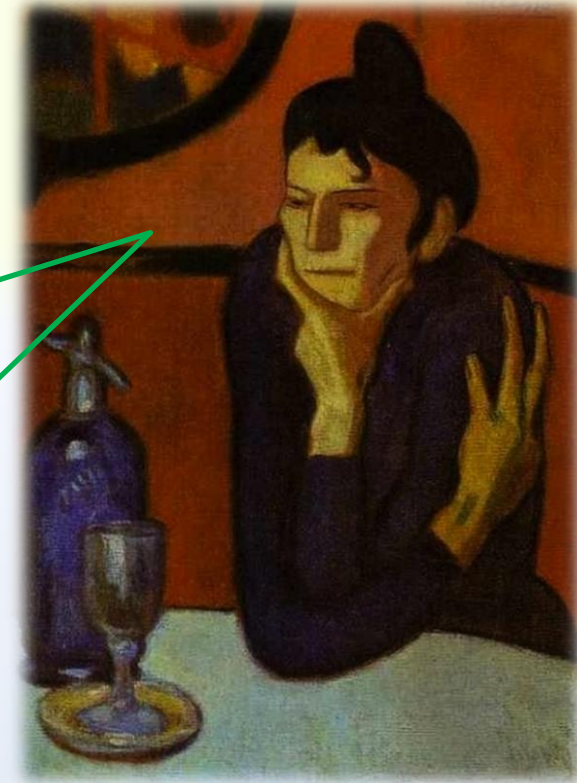
Come ci parla il fegato

**Mi sento stanco,
debole ...**

**... la lingua impastata ...
... e mi duole il fegato ...
... e non ho appetito ...
... e poi ho l'alito
pesante!**

Non lo dica a me!...

**... non digerisco come
una volta ...
... e sono svogliata ...
... e ho una brutta cera ...
... e mi sento gonfia!**



Picasso: bevitori di assenzio



Picasso: bevitori di assenzio



Sintomatologia del fegato

- Nessun sintomo: qualche valore alterato
- Affaticamento, debolezza (nausea)
- Dolorabilità al quadrante dx superiore
- Distensione addominale
- Alterazione delle feci (consistenza, colore)
- Urine scure, prurito, ittero
- Sanguinamento intestinale
- Alitosi (fetor epaticus)
- Ascite
- Epatomegalia, vene addominali, varici esofagee
- Eritema palmare
- Angiomi spider
- Ginecomastia
- Perdita di massa muscolare



Approccio al fegato

Stabilire la causa

Diagnosi

**Stabilire la
gravità**

**Attiva, non attiva,
lieve, moderata,
grave**

**Stabilire lo
stadio**

**Acuta, cronica,
precoce, tardiva,
pre - cirrotica ...**



Approccio al paziente

Storia familiare: Wilson; Emocromatosi; Deficit Antitripsina

Abitudini alimentari: alcol, (fumo), droghe ...

**Terapie in atto o pregresse (erbe, infusi, omeopatia incluse!). Es.:
pillola, statine, analgesici,**

Abitudini sessuali passate e presenti : epatite B; HIV; ...

Interventi chirurgici recenti; passate trasfusioni

Uso di farmaci endovena (epatite C)

Viaggi in paesi esotici (epatite A)

Osservare o chiedere di tatuaggi e piercing (epatite B, C)

Esposizione a tossici: erbicidi, disinfestanti,

Ambiente di lavoro: cosa si respira o si maneggia



Esami per valutare la funzione epatica

- 1) Nessun test o batteria di test permette diagnosi certa; andrebbero ripetuti**
- 2) Se la causa è nota, (farmaci, patologie epatiche e non) valutare l'andamento nel tempo; valutare il rischio beneficio ...**
- 3) Sempre tener conto di altre patologie: possono esserci variazioni indipendenti dal fegato!**



Esami di funzionalità epatica: le tre categorie (1 e 2 = routine)

1. Indici di danno cellulare

- a) siero Alanina amino Transferasi: ALT (Sgot)
- b) siero Aspartato amino Transferasi: AST Sgpt)

2. Indici di colestasi (flusso biliare)

- a) Fosfatasi Alcalina
- b) Gamma Glutamil Transpeptidasi (GGT)
- c) Bilirubina totale, diretta (indiretta)

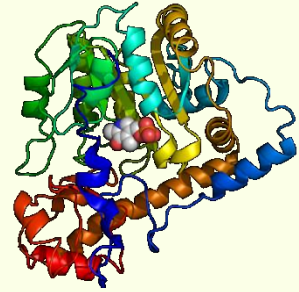
3. Indici “misti” (biosintesi epatica)

- a) Albumina
- b) Globuline α_1 , α_2 , β , γ
- c) Tempo di Protrombina sierica (fattori coagulazione)

Esami di approfondimento: marcatori virali,
diagnostica per immagini (Eco, Tac, Rmn, Biopsia)



Esami di funzionalità epatica: il loro significato



1. Indici di danno cellulare (Transaminasi)

- a) siero Alanina amino Transferasi: ALT (sGot)
- b) siero ASpartato amino Transferasi: AST (sGpt)

Valori Normali: AST o GOT 10-45 UI/L (uomo); 5-31 (donna)
ALT o GPT 10-43 UI/L (uomo); 5-36 (donna).

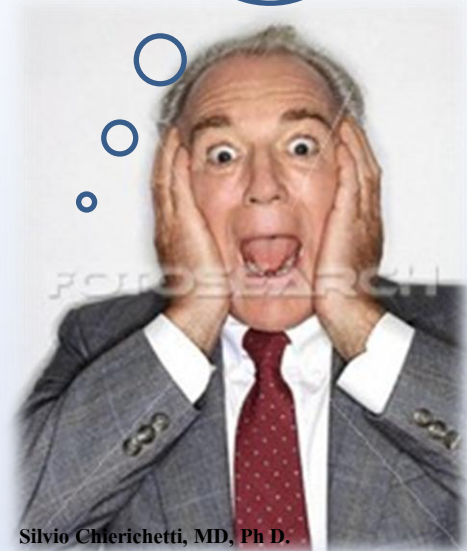
Ho le
transaminasi
alte!

- Reperto frequente
- Aumenti fino a 1,5/2 volte i VN non allarmanti
- Possono dipendere da molte cause (farmaci, lievi intossicazioni alimentari, infezioni anche banali, stress, attività sportiva ...)

Che fare?

➤ Altri esami? → Nella norma

➤ Farmaci?
→ No: ripetere dopo qualche tempo
→ Sì: valutare rischio / beneficio



Danno epatocellulare

- Acarbose
- Acetaminophen
- Allopurinol
- Amiodarone
- Baclofen
- Bupropion
- Fluoxetine
- HAART drugs
- Herbals: kava kava and germander
- Isoniazid
- Ketoconazole
- Lisinopril
- Losartan
- Methotrexate
- NSAIDs
- Omeprazole
- Paroxetine
- Pyrazinamide
- Rifampin
- Risperidone
- Sertraline
- Statins
- Tetracyclines
- Trazodone
- Trovafloxacin
- Valproic acid

Paracetamolo

Amiodarone

Fluoxetina

Erbe medicinali

Lisinopril

losartan

Fans

Omeprazolo

Statine

Valproato

ALT: sup. a 3 volte i VN

specialista

ALT/AST: fino a 1,2-2 volte i VN

> 20%

Sospendere la terapia?

Continuare (cambiare) e ripetere esami (1 - 2 mesi)

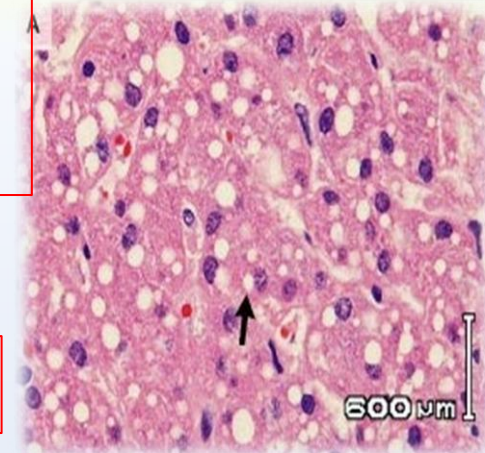
Invariati/
migliorati

Continua

Peggiorati

Sospendi/
cambia

Steatosi epatica



Esami di funzionalità epatica: il loro significato

2. Indici di colestasi (flusso biliare)

Valori normali

a) Fosfatasi Alcalina (FA)

< 50 UI/L

b) Gamma Glutamil Transpeptidasi (GGT)

<37 (M); < 24(F) UI/L

c) Bilirubina diretta (Coniugata)*

0,1-0,4 mg/dL

FA: > gravidanza (fisiologico)

> Per una quantità di
patologie non epatiche

Ha senso per dirimere dubbi
diagnostici delle epatopatie

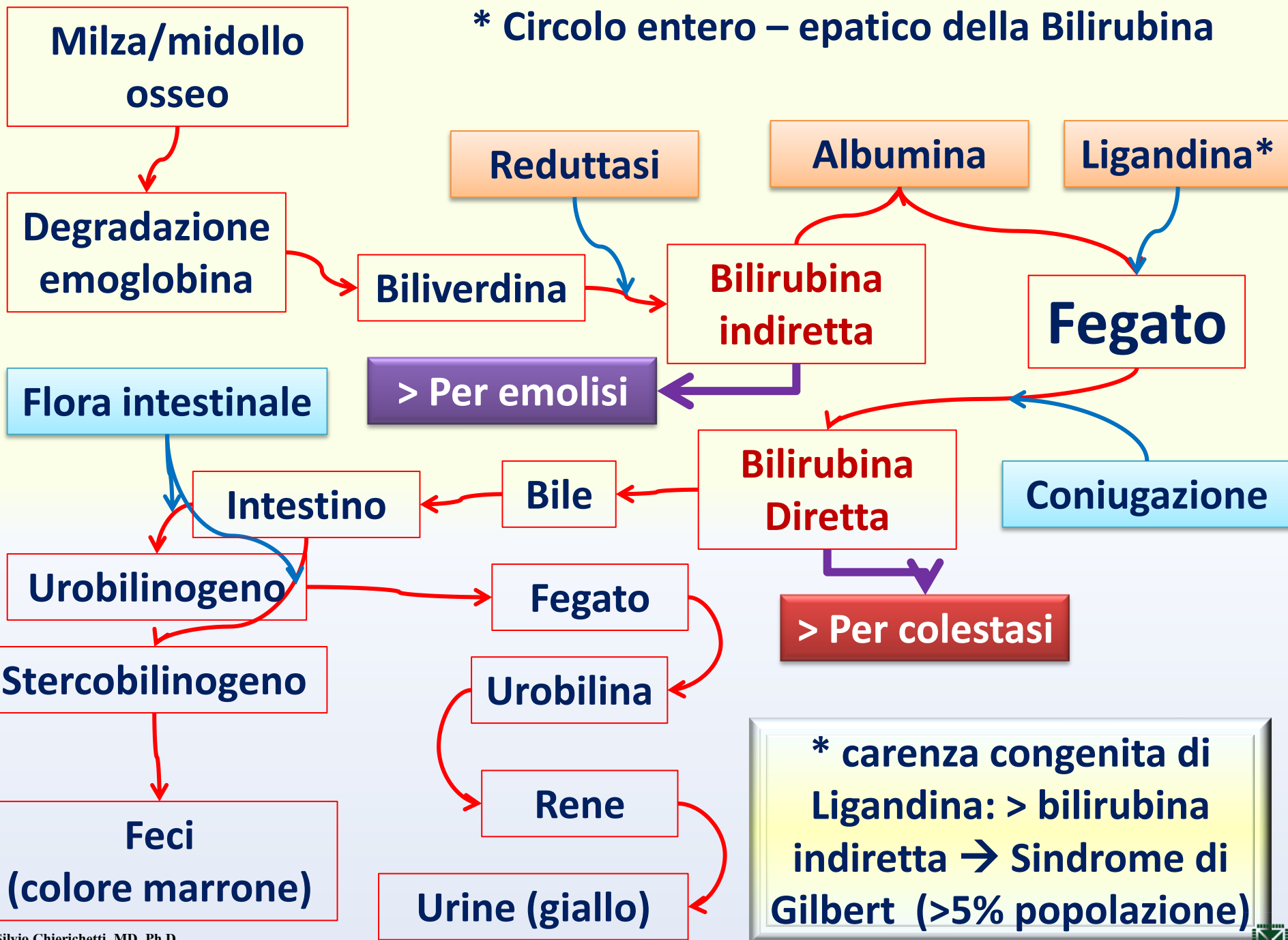
GGT: > steatosi, farmaci,
pancreatite, forme tumorali.
È importante marcatore
dell'alcolismo

Bilirubina diretta: > per numerose patologie epatiche e non

Difetti congeniti (rari: Sindrome di
Dubin Jonson; Sindrome di Rotor)



* Circolo entero – epatico della Bilirubina



Danno colestatico

> Di 2 volte i VN di FA e / o di Bilirubina Diretta e / o di GGT associati spesso a > ALT AST

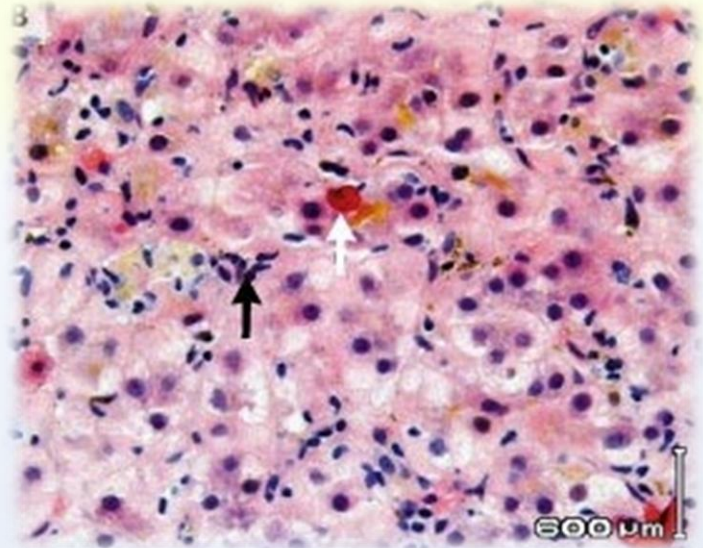
Specialista

Per aumenti modesti e isolati, vale quanto detto per AST e ALT

Danno da farmaci

- Amoxicillin-clavulanic acid
- Anabolic steroids
- Chlorpromazine
- Clopidogrel
- Oral contraceptives
- Erythromycins
- Estrogens
- Irbesartan
- Mirtazapine
- Phenothiazines
- Terbinafine
- Tricyclics

- Amoxicillina-ac. clavulanico**
- Anabolizzanti**
- Ticlopidina!**
- Eritromicine**
- Irbesartan**
- Antidepressivi Triciclici**



Navarro VJ, Senior JR. N Engl J Med 2006;354:731-739.

Esami di funzionalità epatica: il loro significato

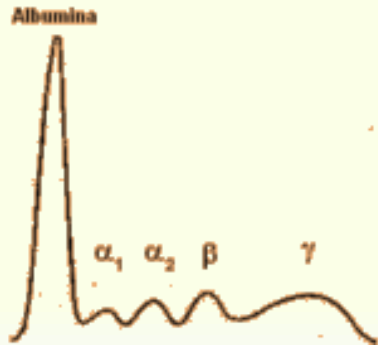
3. Indici “misti” (biosintesi epatica)

a) Albumina

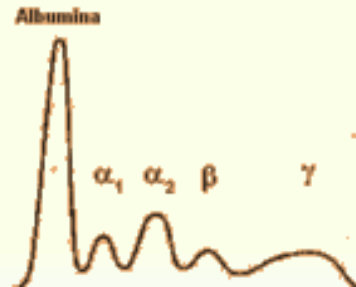
VN: 3.5 - 5.0 g/dL

b) Globuline α_1 , α_2 , β , γ

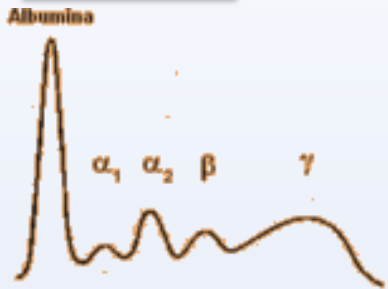
c) Tempo di Protrombina (fatt. coagulazione) VN: Inr 0,8 – 1,2



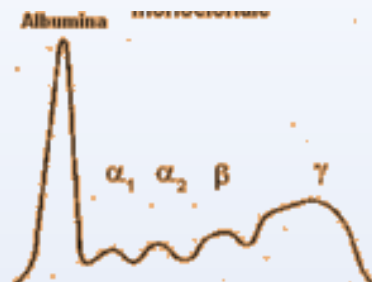
Normale



Forme acute



Forme coniche



Cirrosi

Una loro riduzione (aumento per INR), può essere indice di numerose patologie (rene, fegato ...)

Riduzioni marcate di albumina e > INR, possono indicare gravi patologie epatiche, se correlate a altri esami

Forme miste: > FA e ALT (bilirubina); alterazioni elettroforesi

Danno da farmaci

Amitriptyline

Azathioprine

Captopril

Carbamazepine

Clindamycin

Cyproheptadine

Enalapril

Flutamide

Nitrofurantoin

Phenobarbital

Phenytoin

Sulfonamides

Trazodone

Trimethoprim-sulfamethoxazole

Verapamil

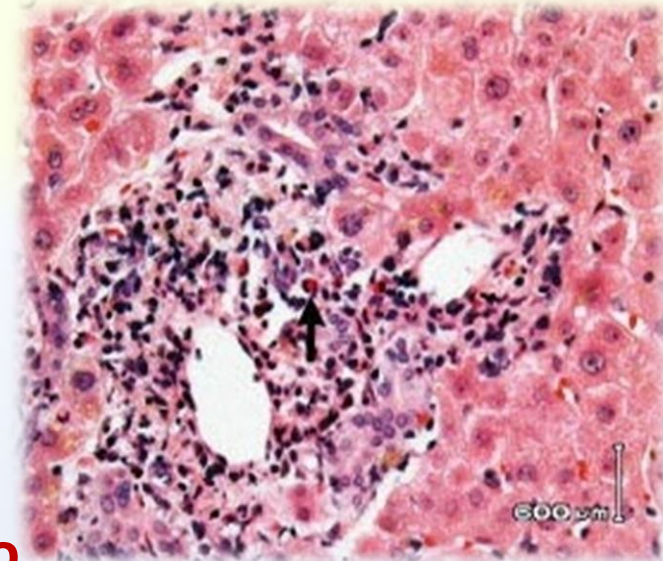
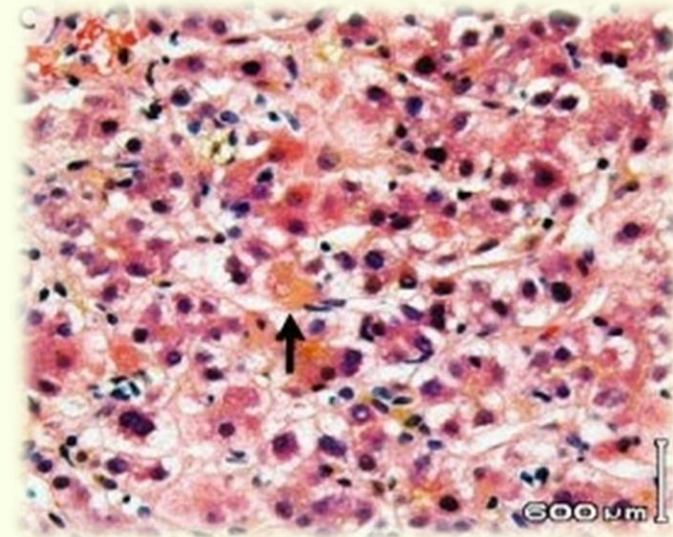
Captopril

Enalapril

Barbiturici

Sulfamidici

Verapamil



**Per lievi alterazioni isolate: vale quanto detto
prima**

**Per alterazioni importanti, specie se associate :
specialista**

Navarro VJ, Senior JR. N Engl J Med
2006;354:731-739.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



Linee guida per riconoscere e prevenire la disfunzione (tossicità) epatica nella pratica clinica

Do not ignore symptoms	When a drug is being used, even vague symptoms such as nausea, anorexia, malaise, fatigue, and right upper abdominal discomfort as well as specific symptoms such as itching or jaundice should prompt consideration of hepatotoxicity. Testing for liver injury and abnormal function should be performed.
Take a careful history	Elicit a detailed history of the use of prescribed and nonprescribed over-the-counter herbal and other medications or remedies, with dates and amounts.
Remove the causative agent	Stop the suspected causative agent or agents, especially if symptoms have occurred or abnormal liver function (e.g., an increased bilirubin level or prothrombin time) exists. Watch closely, over time, for changes and consult a gastroenterologist or hepatologist.
Pay attention to "Hy's Law"	Jaundice that appears after drug-induced hepatocellular liver injury suggests a serious and potentially fatal liver problem; consult a specialist at once.
Report the injury	1-800-332-1088 (telephone) 1-800-332-0178 (fax) http://www.fda.gov/medwatch Provide information for differential diagnosis and assessment of cause, time course of the reaction, and normal ranges of laboratory tests.

- **Non ignorare i sintomi: anche in presenza di sintomi vaghi: → esami appropriati**
- **Fare un'anamnesi approfondita anche dei farmaci (erbe, omeopatia, medicine alternative)**
- **Sospendere – se del caso -(il presunto) agente casuale**
- **Prestare attenzione alla legge di Hy: se compare ittero dopo tox epato - cellulare da farmaci ... corri dallo specialista!**



Diagnosi di tossicità farmaco - correlata

Danno epatico

Anomalie bile, vie biliari: Eco, TAC, RM ...

Epatiti virali: marcatori, anticorpi

Patologie autoimmuni: anticorpi anti-nucleo, gamma globuline ...

Alcol (AST: ALT > 2:1)

Metaboliche e/o genetiche: ferritina, TIBC, ceruloplasmina ...

Emodinamiche: shoch, insuff. cardiaca ...

Possibile tox. da farmaci



Sospetto di epatopatia

Harrison's Internal
Medicine, 17^a ed (2009)

Esami alterati

Acuta: < 6 mesi

Cronica: > 6 mesi

Epatociti: ↑↑ ALT
Miste: ↑ ALT; ↑ FA

Colestatiche:
↑↑ FA; ↑↑ GGT;
↑ ALT

Epatociti: ↑↑ ALT
Miste: ↑ ALT; ↑ FA

Colestatiche:
↑↑ FA; ↑↑ GGT;
↑ ALT

Per diagnosi:

- Marcatori, anticorpi
- Ceruloplasmina
-
- Alcol (anamnesi)
- Farmaci (anamnesi)

Per diagnosi:

- Anticorpi anti nucleo
- Farmaci (anamnesi)
- Eco; RM
- MR Colangiopancreatica/ERCP

Per diagnosi:

- Marcatori, anticorpi
- Fe, ferritina
- Ceruloplasmina
- Alfa 1 antitripsina
- AMA; eco; alcol ...

Per diagnosi:

- Farmaci
- AMA; P-ANCA
- Eco; RM
- MR Colangiopancreatica/ERCP

**Biopsia solo se
diagnosi ancora dubbia**

**Biopsia utile per diagnosi,
per stadio, per gravità**



Terapia della “piccola” insufficienza epatica: gli epatoprotettori



Oltre 60 marchi;
180 preparazioni.
Nessuna
dimostrazione

Estratto di cardo
mariano contenente
flavonoidi espressi
come **Silimarina**.



Aloe

Cianocobalamina
estratto fegato
purificato
(quale?)

Urazimide

Pantetina



**Ginseng
panacea**

Cogalattoisomerasi

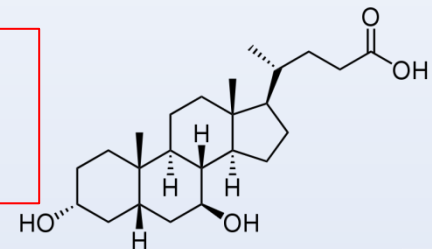
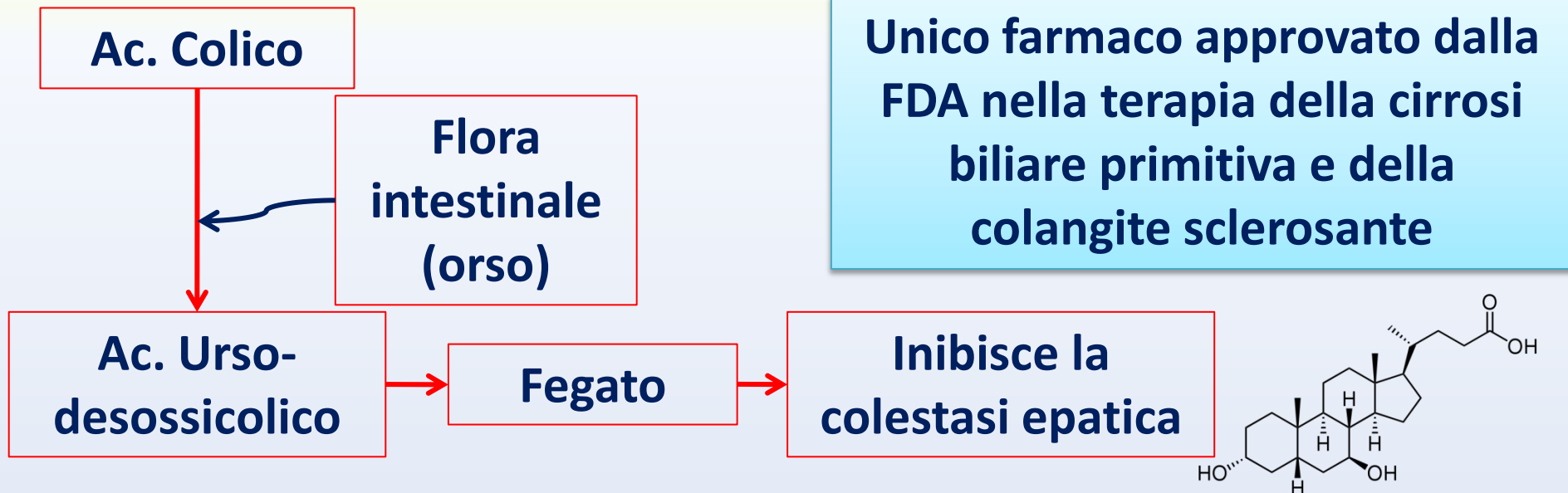
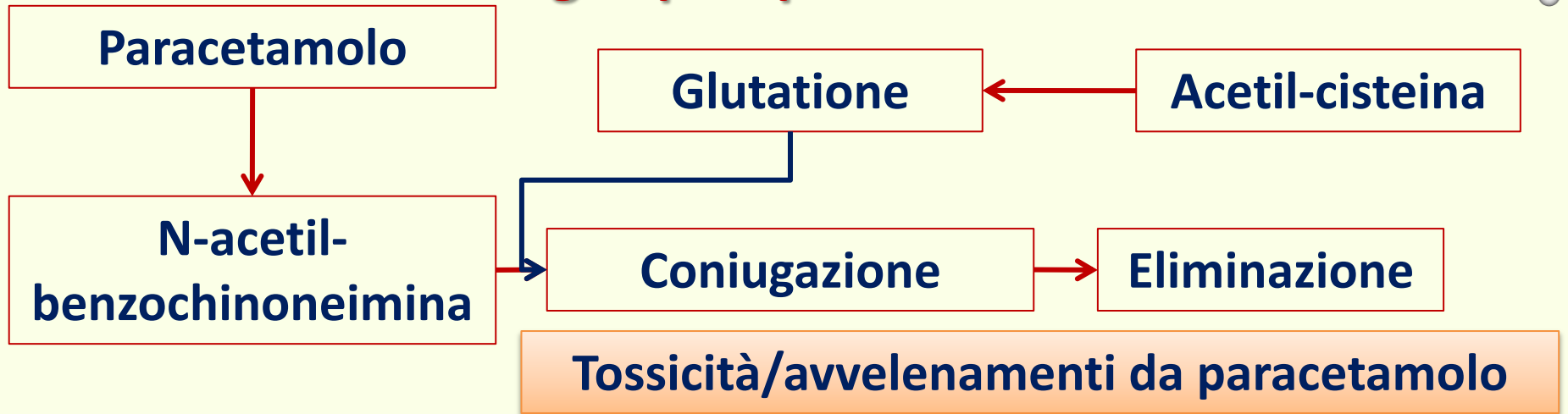
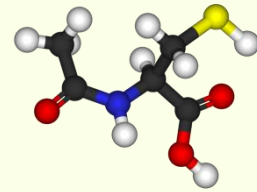
**Arginina glucosio -
L-fosfato**



Eparigen



Terapia della “piccola” insufficienza epatica: gli epatoprotettori



Stile di vita e alimentazione corretta!



Prossima lezione

giovedì 3 marzo

**Epatiti ed epatopatie
croniche evolutive**

A che punto siamo con le terapie



Grazie per
l'attenzione!

Palmira, Siria

