



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Cirrosi epatica
Data 12 febbraio 2006 alle 10:01:00
Autore R. Rossi

Ressa:

Mi sembra che ultimamente la cirrosi epatica compaia meno, come argomento, nelle riviste mediche. E' solo una mia impressione?

Rossi:

Forse. In ogni caso si tratta di una patologia grave: quando si scompensa ha una prognosi a 5 anni decisamente sfavorevole con una mortalità che arriva al 50%. Per le forme compensate la mortalità è più bassa, attorno al 10% a 5 anni.

Ressa:

Perbacco! Si tratta di percentuali assimilabili se non superiori a quelle dello scompenso cardiaco. Come viene definita la cirrosi epatica?

Rossi:

Le due alterazioni che sono comuni a tutti i tipi di cirrosi sono la comparsa di fibrosi diffusa che scompagina la struttura anatomica del fegato e i noduli rigenerativi che sono formati da cellule epatiche ma non ripropongono la normale architettura del lobulo epatico sano, sono poco vascolarizzati e quindi finiscono per sovvertire ancora di più l'anatomia del fegato.

Ressa:

Quali sono le cause della cirrosi?

Rossi:

La causa più nota è la cirrosi alcolica. Vi sono poi le cirrosi dovute alla infezione cronica da virus dell'epatite B e C. Fra le cause più rare ricordo la cirrosi biliare primitiva, il morbo di Wilson, l'emocromatosi, il deficit di alfa 1 antitripsina.

Ressa: Ricordo anche che la cirrosi può essere l'evoluzione della NASH (steatoepatite non alcolica) a cui abbiamo accennato nel capitolo sulle ipertransaminasemie. Quanto è frequente la cirrosi?

Rossi:

Viene riportato che nell'età adulta (quindi all'incirca fra i 40 e i 65 anni) la cirrosi rappresenta la terza causa di morte, dopo le malattie cardiovascolari e le neoplasie.

Ressa:

Sono molto scoraggiato quando vedo un paziente cirrotico perchè penso che l'unica terapia è il trapianto di fegato. Il problema, essenzialmente, e' non farcelo arrivare, alla cirrosi.

Rossi:

In effetti il ruolo della terapia medica è limitato, nel senso che non è possibile una terapia che riporti il fegato alle condizioni anatomiche normali, per cui si dice giustamente che la cirrosi epatica è una malattia irreversibile. Tuttavia il medico riveste ancora un ruolo importante nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze.

Ressa:

Quando la cirrosi può essere definita scompensata?

Rossi:

Quando compaiono le sue complicanze che sono: le emorragie da varici esofagee, l'ascite, la sindrome epatorenale e l'encefalopatia portosistemica.

Ressa:

Quali sono i sintomi e com'è l'esame obiettivo in un paziente cirrotico?

Rossi:

Nelle forme compensate può non esserci alcun sintomo. Spesso però i pazienti lamentano disturbi aspecifici come astenia e anoressia.

Vi possono essere segni di ipogonadismo (ipotrofia testicolare), ginecomastia, aumento di volume delle parotidi (soprattutto nelle forme alcoliche)

Vi sono poi le forme scompensate che possono esordire con un'improvvisa emorragia digestiva o con i segni dovuti all'ascite e alla sindrome edemigena. Nelle forme con importante stasi biliare vi sono ittero e prurito. Infine il paziente può andare incontro ad una sindrome epatorenale oppure alla encefalopatia porto-sistemica.

Il segno obiettivo principale è la presenza di epatomegalia dura. L'ascite, la presenza di circoli venosi collaterali a livello dell'addome (caput medusae) e di spider nevi sono altri segni obiettivi da ricordare. L'ipertensione portale può portare anche a splenomegalia.



Ressa:

Ricordo anche l'eritrodermia palmare e la differenziazione tattile tra le forme micro e macronodulari, le seconde sono molto più temibili per la più frequente degenerazione in cancro epatico. Secondo dati di letteratura dall'1% al 5% dei cirrotici sviluppa ogni anno un epatocarcinoma.

Perché nella cirrosi si verifica l'ipertensione portale?

Rossi:

Durante il processo di neoformazione dei noduli si sviluppano dei neovasi che però non hanno la stessa efficienza dei vasi normali e in essi si verifica un aumento della pressione perché sono vasi a bassa portata; inoltre il disordinato sviluppo dei noduli rigenerativi finisce con il comprimere le venule epatiche. Tutto questo si traduce alla fine in un aumento della pressione a livello del circolo portale (> 5 mm Hg). Ne consegue splenomegalia e formazione di varici a livello esofageo e gastrico.

Ressa:

Come sono gli esami di laboratorio nella cirrosi epatica?

Rossi:

Nelle forme compensate gli esami di laboratorio possono essere normali o con minime alterazioni. Nelle cirrosi scompensate invece compaiono segni di insufficienza della funzione epatica (ipoalbuminemia, aumento dell'INR) di citolisi (aumento delle transaminasi), di stasi biliare (aumento della fosfatasi alcalina e di gamma GT, iperbilirubimemia), aumento delle gammaglobuline.

Altri segni possono essere l'anemia (da deficit di folati, da sanguinamento cronico delle varici, da ipersplenismo)

Ressa:

Ricordo anche i livelli bassi di colesterolo e di glicemia, che di solito sono indici prognostici negativi.

E gli esami strumentali?

Rossi:

L'ecografia conferma l'epatosplenomegalia e può mostrare ascite modesta non rilevabile con l'esame obiettivo e i segni dell'ipertensione portale (aumento di dimensioni della vena porta, rallentamento della velocità di flusso) mentre la EGDS serve ad evidenziare le varici esofagee e le ectasie dell'antro gastrico (conosciute con l'acronimo di GAVE).

Ressa:

Ricordo che l'ecografia può essere completamente negativa nelle forme compensate: ricordo la chiusa di un caso

Cretinetti:

"Cretinetti frequentava all'epoca la specialità di Medicina Interna e si esibì, davanti a un mitico Clinico Medico, in un "Professore, pensavamo che questo paziente avesse una cirrosi, MA l'ecografia è negativa, QUINDI non ce l'ha".

Il Barone visitò il paziente, poi affrontò lo specializzando chiedendogli un documento, un silenzio tombale piombò in corsia, Cretinetti estrasse, con mano tremante, il pezzo di carta e lo porse al professore.

Egli lo aprì ed esclamò: "Qui vedo una FOTO di Giuseppe Ressa, bene!" e poi, dandogli ripetutamente un buffetto sulla guancia, con un sorriso beffardo a mo' di Padrino cinematografico: "QUESTO invece È Giuseppe Ressa" e poi ancora "l'ecografia è una fotografia ma io SENTO, perché lo tocco, che questo è un fegato cirrotico e RICORDATEVI TUTTI quello che ho detto".

Si passò alla stanza successiva e Cretinetti, rimettendosi la patente in tasca, mentalmente cassò l'uscita del Sommo bollandola come una spaccinata e con lui tutti gli altri saputelli specializzandi, con camice inamidato, per i quali le indagini strumentali erano senz'altro più affidabili del sensorio umano; a fine visita il Barone fu apostrofato con i peggiori soprannomi, il più benevolo era "pazzo aterosclerotico".

GRANDE fu la sorpresa di Cretinetti quando, dopo qualche anno, nelle vesti di medico di famiglia, si vide arrivare in studio un nuovo paziente cirrotico, oramai ascitico: ERA LUI !!!

Naturalmente Cretinetti non lo riconobbe, fu il paziente a ricordargli l'episodio, rimarcando l'uscita di Cretinetti al suo capezzale e la giustezza del commento del diffamato Barone.

Cretinetti arrossì visibilmente e abbassò la testa, farfugliando qualche parola sconnessa.

Dopo pochi anni il paziente morì"

Passiamo alla terapia. Dicevi che quella medica è volta essenzialmente alla prevenzione e al trattamento delle complicanze.

Forse la rara CBP è quella che paradossalmente si giova di più della terapia con acido ursodesossicolico che ne rallenta la progressione.

Io ho un caso che va avanti bene da 15 anni, ho cominciato a dubitare della giustezza della mia diagnosi, corroborata però da una conferma istologica e dai complimenti di un esperto mondiale della patologia.

Per intanto mi sollazzo con l'annuale cesto alimentare natalizio di gratitudine (arrivo anche un capretto che l'improvvida paziente reco' in studio con relativo gocciolamento di sangue sul percorso prospiciente e alcune revoche conseguenti a dubbi di alcuni pazienti sulla mia abilità' come medico, o forse per altri lugubri pensieri).

Iniziamo quindi con l'emorragia da varici esofagee. Si tratta di una complicanza temibile gravata da una mortalità che varia dal 30% al 50%.

Rossi:

Più che la terapia della fase acuta al medico curante interessa la prevenzione del sanguinamento.

Comunque nel caso di sanguinamento acuto oltre a tutte le misure atte a sostenere il circolo ed alla profilassi antibiotica si devono usare infusioni di farmaci vasoattivi al più presto possibile per 4-5 giorni (terlipressina, somatostatina, octeotride, veseopride); l'endoscopia va eseguita entro 12 ore e permette la legatura con bande delle varici (terapia di scelta) o la scleroterapia; in caso a sanguinare fossero le varici gastriche si consiglia la loro oblitterazione con cianoacrilato.

Ressa:



Passiamo alla prevenzione.

Rossi:

Possiamo schematicamente distinguere una prevenzione primaria e una secondaria.

Per chi non ha ancora sanguinato si consiglia l'uso di un betabloccante non selettivo come il propranololo o il nadololo, anche se studi recenti hanno disseminato qualche dubbio. Sono stati proposti anche i nitrati che però sembrano addirittura portare ad esiti negativi nei soggetti > 50 anni. L'associazione betabloccanti + nitrati sembra efficace nel ridurre i valori di pressione nel circolo portale ma probabilmente senza una riduzione della mortalità. In pazienti con varici importanti e/o che non tollerano i farmaci si può ricorrere in alternativa alla legatura endoscopica delle varici.

Ressa:

Passiamo alla prevenzione secondaria, tanto più importante se si considera che dopo un primo episodio vi è un rischio elevato di sanguinamento ricorrente (fino a 2 pazienti su 3 hanno una nuova emorragia entro un anno).

Rossi:

La prevenzione secondaria del sanguinamento prevede la legatura con bande delle varici o la scleroterapia endoscopica delle varici associata all'uso di betabloccanti. Ultimamente si preferisce la legatura alla scleroterapia perchè è risultata più efficace come metodo profilattico. Secondo alcuni dati l'associazione betabloccanti + nitrati sarebbe efficace come la legatura con bande nel migliorare la sopravvivenza dopo un episodio di sanguinamento.

Ressa:

Mi sono capitati dei casi che hanno sanguinato di nuovo nonostante queste misure...

C'è chi prescrive un supplemento cronico di vitamina K, ma non so se ci sono studi in proposito.

Rossi:

Allora può essere indicato l'intervento di shunt porto-sistemico intraepatico transgiugulare (TIPS) che però può essere gravato da complicanze gravi come una encefalopatia porto-sistemica oppure la perforazione della capsula epatica con conseguente emorragia peritoneale. In effetti una revisione Cochrane che ha confrontato gli stunt porto-sistemici con la terapia endoscopica conclude che i primi, rispetto ai secondi, riducono in maniera statisticamente significativa il rischio di recidiva di sanguinamento da varici esofagee ma comportano un rischio più elevato di encefalopatia e non riducono la mortalità totale nè la durata dei ricoveri in ospedale. Inoltre gli stunt sono gravati da una percentuale elevata di occlusioni o disfunzioni, soprattutto quelli intraepatici-transgiugulari (TIPS), meno quelli totali (TS) e quelli distali spleno-renali (DSRS).

Ressa:

Credo che non li faccia più nessuno, o almeno non ne vedo da molti anni.

Invece vedo spesso prescritti i PPI nei soggetti con varici esofagee o ectasie vascolari dell'antro gastrico...

Rossi:

Pur essendo logico pensare che la riduzione dell'acidità gastrica diminuisca il rischio di sanguinamento in realtà l'uso degli antisecretivi non è supportato da prove di letteratura e non è previsto come indicazione nella scheda tecnica di questi farmaci.

Ressa:

Eppure tutti lo fanno. Passiamo all'ascite.

Rossi:
L'ascite riconosce come momenti patogenetici principali l'aumento della pressione nel circolo portale e la ritenzione anormale di sodio.

La terapia dell'ascite (spesso associata ad una sindrome edemigena più generale) prevede la riduzione drastica dell'apporto di sodio e il riposo a letto per molte ore (che può favorire la diuresi). Si usano inoltre i diuretici: spironolattone da solo o in associazione alla furosemide (anche a dosi elevate nei casi di ascite refrattaria). Bisogna ricordare che una terapia diuretica troppo drastica potrebbe rivelarsi più pericolosa della stessa ascite per cui va sempre ponderata. Il trattamento diuretico deve arrivare a una risoluzione dell'ascite in tempi accettabili (per esempio calo ponderale di circa 1 kg e mezzo alla settimana). Ovviamente in corso di terapia vanno monitorati elettroliti e funzionalità renale, oltre al controllo quotidiano della diuresi e del peso corporeo. Generalmente si usano 20-40 mg/die di furosemide e 100-200 mg di spironolattone. Una volta risoltasi la sindrome edemigena bisogna valutare se conviene mantenere una terapia diuretica a basso dosaggio: nel paziente compensato i diuretici si possono sospendere avendo l'avvertenza di controllare il peso corporeo e la comparsa di edemi.

Ressa:

Purtroppo ho visto casi di ginecomastia importante con l'uso dello spironolattone uno dei quali fu addirittura operato in seguito a un liscio clamoroso di un collega che ne dimenticò la causa iatrogena.

Rossi:

Può allora essere indicata l'amiloride (che però in Italia non si trova da sola ma associata ad un tiazidico) oppure il triamptere.

La paracentesi è utile nell'ascite refrattaria...

Ressa:

Si esegue sempre meno e deve essere associata alla infusione di albumina per non provocare una grave e improvvisa perdita di proteine.

Nella cirrosi con ascite si può verificare in circa 1-2 malati su dieci una peritonite batterica spontanea che si manifesta con dolore addominale, febbre e leucocitosi e che può scatenare una encefalopatia epatica o una insufficienza renale. I batteri più spesso responsabili sono l'Escherichia Coli, la Klebsiella pneumoniae, lo Streptococco pneumoniae. Il paziente va ovviamente ospedalizzato e trattato con antibiotici a largo spettro. Alcuni, dopo un primo episodio di



peritonite, propongono una profilassi antibiotica a lungo termine con norfloxacina o trimetoprim-sulfametossazolo.

Rossi:

Non dimenticherei la forma tubercolare, molto temibile.

Da ricordare anche che in questi pazienti sono controindicati i FANS e l'aspirina perchè possono avere un effetto negativo sulla funzione renale e precipitare una insufficienza renale acuta.

Ressa:

Che cos'è la sindrome epatorenale?

Rossi:

E' dovuta ad una riduzione del flusso nell'arteria renale che si manifesta nelle cirrosi avanzate con ascite e comporta comparsa di oliguria, iperazotemia e ipercreatinemia. In alcuni casi si può avere una progressione rapida della insufficienza renale che porta al decesso in poche settimane, altre volte l'evoluzione è più lenta. Talora può essere scatenata dall'uso di FANS o da dosi eccessive di diuretici. La terapia si basa essenzialmente sulla emodialisi, oltre che sulla rimozione delle eventuali cause scatenanti.

Ressa:

Quelle che ho visto hanno portato sempre all'exitus.

Parliamo dell'encefalopatia epatica. Rossi:

Si tratta di una condizione spesso reversibile in cui non ci sono lesioni anatomiche neurologiche e la cui patogenesi non è ancora chiarita.

Probabilmente hanno importanza da una parte l'aumento della ammoniemia e dall'altra una maggior attività del neurotrasmettitore GABA (acido gamma amino butirrico). I sintomi sono rappresentati da irritabilità, confusione mentale più o meno accentuata, sonnolenza, atassia, disartria, flapping tremor, ma si può arrivare al vero e proprio coma epatico.

Le condizioni che possono scatenare una encefalopatia epatica sono numerose: terapia diuretica troppo drastica, emorragie digestive, squilibri elettrolitici, stipsi prolungata, FANS, benzodiazepine.

La terapia prevede la somministrazione di lattulosio in quantità tali da produrre almeno 3-4 evacuazioni al giorno; l'alimentazione deve prevedere la riduzione delle proteine di origine animale aumentando invece la quota proteica di derivazione vegetale.

Il lattulosio viene impiegato, oltre che nella fase acuta, anche nel mantenimento di lungo periodo.

Sono stati proposti numerosi trattamenti per l'encefalopatia epatica acuta come la levodopa, la bromocriptina, l'infusione di aminoacidi essenziali e di aminoacidi ramificati, l'emoperfusione, ma la loro utilità non è al momento provata.

Ressa:

Nella fase acuta si può fare anche per clistere, nei pazienti non collaboranti.

Ricordo che il paziente può precipitare in poco tempo nel coma epatico e quindi le contromisure vanno prese con urgenza per riuscire a "risvegliarli".

Per ridurre la produzione di ammonio da parte dei batteri intestinali si potrebbe ricorrere anche agli antibiotici.

Rossi:

Si usa di solito la neomicina, che ha il vantaggio di essere poco assorbita, oppure in alternativa il metronidazolo. L'uso preventivo della neomicina a lungo termine non è consigliato: infatti una quota minima di farmaco viene assorbita e può risultare tossica per il rene e per l'apparato uditivo.

Ressa:

Utile a questo proposito la paranomicina che non è nefrotossica.

E' possibile startificare la gravità della cirrosi?

Rossi:

Viene usata la classificazione di Child-Plugh, riassunta sotto.

Albumina sierica: 1 punto se > 3,4 g/dL, 2 punti se compresa tra 2,8 e 3,5 g/dL e 3 punti se inferiore a 2,8 g/dL

INR: 1 punto se inferiore a 2, 2 punti se compreso tra 2 e 3, 3 punti se maggiore di 3

Ascite: 1 punto se assente, 2 punti se lieve, 3 punti se grave

Encefalopatia: 1 punto se assente, 2 punti se lieve-moderata, 3 punti se grave

A questo punto si può classificare la cirrosi in classi:

Classe A: fino a 7 punti

Classe B: 8-10 punti

Classe C: più di 10 punti

In base alla classe è anche possibile stilare una prognosi: per la classe A ci può essere una aspettativa di vita di 15-20 anni, per la classe C mediamente di 1-3 anni.

Ressa:

Però la terapia "vera" della cirrosi è il trapianto di fegato

Rossi:

Sì. Vi sono tuttavia delle controindicazioni. Si tratta di un argomento di pertinenza specialistica comunque ne ricordo alcune:

- infezione da HIV
- importante comorbidity (per esempio neoplasie extraepatiche o patologie cardiopolmonari in fase avanzata)
- colangiocarcinoma
- neoplasie epatiche (salvo casi particolari previsti dai protocolli)
- alcolismo o abuso di droghe



- danno encefalico irreversibile
- trombosi completa del circolo portale.

Ressa:

Quali sono gli esiti del trapianto di fegato?

Rossi:

Grazie al miglioramento dei criteri di selezione dei pazienti, delle tecniche chirurgiche e delle terapie immunosoppressive post-trapianto la sopravvivenza ad un anno supera l'80%.

Ressa:

A quali complicanze può andare incontro un trapiantato?

Rossi:

Quelle che interessano maggiormente il medico curante sono le complicanze a lungo termine: recidiva della malattia (soprattutto se la cirrosi era dovuta ad un virus epatitico) e le possibili complicanze della terapia immunosoppressiva (ipertensione, diabete, insufficienza renale, sviluppo di neoplasie come i linfomi, l'osteoporosi, la dislipidemia). I rigetti sono invece diventati molto più rari di un tempo grazie all'uso di farmaci antirigetto come il tacrolimus e la ciclosporina.

Ressa:

Infine due parole sul rischio di degenerazione neoplastica.

Rossi:

Hai già riferito alcune percentuali sul rischio di degenerazione della cirrosi in epatocarcinoma. Si consiglia di monitorare periodicamente i valori di alfa-fetoproteina e di eseguire delle ecografie (secondo alcuni ogni 6 mesi) per la diagnosi precoce di zone sospette che andrebbero biopsiate. In realtà non ci sono studi che abbiano valutato l'impatto di un follow-up aggressivo sulla mortalità da cancro-cirrosi. In caso la biopsia mostri un nodulo degenerato si ricorre alla resezione o alla chemioembolizzazione del tumore.

Ressa:

Purtroppo spesso la degenerazione è plurifocale e la prognosi infausta.

BIBLIOGRAFIA

1. Merkel C et al. Gruppo Triveneto per l'ipertensione Portale. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):476-84.
2. Groszmann RJ et al. for the Portal Hypertension Collaborative Group. Beta-Blockers to Prevent Gastroesophageal Varices in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2005 Nov 24; 353:2254-2261
3. Jutabha R et al. Randomized study comparing banding and propranolol to prevent initial variceal hemorrhage in cirrhotics with high-risk esophageal varices. *Gastroenterology* 2005 Apr; 128:870-81.
4. Sarin SK et al. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005 Apr; 128:797-804.
5. Garcia Pagan JC et al. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide 5 mononitrate in the prevention of a first variceal bleed. a double blind RCT. *Hepatology* 2003; 37:1260-1266. *Gastroenterology* 2005;128:870-881,1120-1122.
6. Cecil. Compendio di Medicina Interna. 5° edizione, 2003. Verducci Editore. Pagg. 366-372
7. Conn's Current Therapy 2004. Elsevier Inc. 56° Edizione Italiana, pagg. 471-481
8. Khan S et al. Portosystemic shunts versus endoscopic therapy for variceal rebleeding in patients with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD000553.
9. Dib N. et al. Current management of the complications of portal hypertension: variceal bleeding and ascites. *CMAJ* 2006 May 9; 174: 1433-1443