



## Il Manuale di Clinica Pratica

**Titolo** Ittero  
**Data** 08 marzo 2006 alle 21:27:00  
**Autore** R. Rossi

Ressa:

Quali sono le cause dell'ittero (o itterizia, come viene ancora ancora chiamato da alcuni)?

Rossi:

Calma, calma. Prima conviene fare una premessa. L'ittero è un ingiallimento della cute e delle mucose visibili che compare a partire da certi valori della bilirubina.

La bilirubina sierica origina per la quasi totalità dalla distruzione delle emazie invecchiate. Questa bilirubina detta non coniugata (o anche bilirubina indiretta) arriva al fegato dove viene captata dalle cellule epatiche e, tramite l'enzima UDP-glucoroniltransferasi, viene trasformata in bilirubina coniugata (o diretta) e come tale escreta con la bile.

Ressa:

Quindi una alterazione in un punto qualsiasi di tale processo metabolico può portare ad un aumento della bilirubina.

Rossi:

Esatto. Da un punto di vista pratico conviene distinguere l'ittero da aumento della bilirubina non coniugata e quello da aumento della bilirubina coniugata.

Ressa:

Iniziamo con l'ittero dovuto ad un AUMENTO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.

Rossi:

Le cause principali sono riassunte sotto:

- Aumentata produzione: emolisi, eritropoiesi inefficace
- ridotta captazione epatica: farmaci (per esempio rifampicina e probenecid), sindrome di Gilbert
- ridotta coniugazione epatica: sindrome di Gilbert, sindrome di Crigler-Najjar

Ressa:

Come facciamo a sospettare una emolisi?

Rossi:

Di solito la bilirubina è inferiore a 5 mg/dL e vi sono altri segni come l'anemia, l'aumento dei reticolociti, l'aumento dell'LDH, una diminuzione della aptoglobina.

Per altri particolari rimando al capitolo sulle anemie

Ressa:

Ricordo solo l'acronimo ERBA: emocromo, reticolociti, bilirubina, aptoglobina.

Come facciamo invece a confermare una eritropoiesi inefficace?

Rossi:

Tale condizione si verifica quando vi è un'aumentata distruzione delle emazie o dei precursori delle emazie a livello del midollo. Anche qui di solito la bilirubina non supera i 5 mg/dL. Le patologie che più frequentemente causano eritropoiesi inefficace sono le gravi anemie sideropeniche, le anemie da carenza di folati o vitamina B12, l'avvelenamento da piombo, la talassemia, le anemie sideroblastiche.

Ressa:

Sindrome di Gilbert...innanzitutto ricordo che trattasi di un francese e quindi partiamo con la pronuncia corretta ! Come facciamo a confermarla?Rossi:

La sindrome di Gilbert è la causa più frequente di aumento della bilirubina non coniugata (secondo alcune casistiche si ritrova nel 5-8% della popolazione). Di solito l'ittero o comunque l'iperbilirubinemia si manifestano a causa di eventi scatenanti come lo stress, le infezioni, l'affaticamento o l'esercizio fisico, l'assunzione di eccessive quantità di bevande alcoliche. La sindrome di Gilbert è una condizione trasmessa come carattere autosomico dominante e compare in genere dopo l'adolescenza. Si tratta di una diagnosi di esclusione: oltre ad un aumento della bilirubina non coniugata non ci devono essere altri segni o test alterati, in particolare devono essere normali i test di funzionalità epatica, non deve esserci anemia né alterazioni dell'MCV o dei reticolociti.

Ressa:

Ricordo il classico aggravamento del subittero in caso di episodi febbrili che magari si accompagnano ad inappetenza con ridotto introito calorico, a questo proposito aggiungo che un test conclusivo di conferma della patologia è la prova del digiuno in cui si fanno assumere al paziente solo 300 kcal e si dosa l'aumento della bilirubina.

E' pericolosa la sindrome di Gilbert?

Rossi:

Assolutamente no. Il paziente deve essere rassicurato che si tratta di una patologia benigna che non comporta



necessità di terapie o di controlli a lungo termine.

Ressa:

Come facciamo a distinguere la sindrome di Gilbert dalla sindrome di Crigler-Najjar?

Rossi:

La sindrome di Crigler-Najjar è molto più rara e di solito comporta aumenti molto elevati di bilirubina (> 10 mg/dL)

Ressa:

Mentre il Gilbert di solito non supera i 5 mg/dl e la massima parte delle volte è abbondantemente sotto i 4

Rossi:  
Del Crigler-Najjar se ne distinguono due tipi: il tipo 1 dovuto ad un deficit completo dell'UDP-glucoriniltransferasi (l'ittero compare subito dopo la nascita e l'unica terapia per evitare l'exitus durante l'infanzia è il trapianto di fegato) e il tipo 2 in cui l'enzima ha un'attività del 10% circa (l'ittero compare di solito entro il primo anno di età, ma talora più tardi, generalmente non è necessaria terapia e la prognosi è buona).

Se si è incerti tra una sindrome di Gilbert e un Crigler-Najjar tipo 2 si può ricorrere al test al fenobarbital: nel Gilbert non c'è nessuna risposta, nel Crigler-Najjar tipo 2 il farmaco porta ad una riduzione della bilirubina.

Ressa:

A me risulta che il test al fenobarbital funzioni anche nel Gilbert, provare per credere

Passiamo all'ittero dovuto ad un AUMENTO DELLA BILIRUBINA CONIUGATA. Quali sono le cause?

Rossi:

Sono in gioco essenzialmente due meccanismi:

- 1) una patologia epatocellulare
- 2) una colestasi

Ressa:

A questo punto come si procede? Rossi:

Anzitutto vanno valutati i test di funzionalità epatica. Se questi sono normali e l'unico dato anomalo è l'aumento della bilirubina coniugata ci troviamo probabilmente di fronte ad una sindrome di Rotor oppure ad una sindrome di Dubin-Johnson. Si tratta di due condizioni infrequenti trasmesse con modalità autosomica recessiva che di solito compaiono durante l'infanzia, non comportano aumenti della bilirubina oltre 5 mg/dL, non richiedono terapia ed hanno una buona prognosi. Per distinguerle si può ricorrere ad un vecchio esame che ormai si fa sempre meno, la colecistografia per os: nella sindrome di Rotor la colecisti viene visualizzata normalmente, nel Dubin-Johnson la visualizzazione non avviene oppure è molto scarsa.

Ressa:

Visto un solo caso di Dubin-Johnson in una donna.

Passiamo invece alle più frequenti cause di ittero da iperbilirubinemia coniugata con alterazione dei parametri epatici.

Rossi:

Già l'anamnesi e la conoscenza del paziente possono in certi casi indirizzare: epatite cronica, cirrosi epatica nota, ittilismo.

Va indagato anche l'uso di farmaci che possono causare sia colestasi (per esempio contraccettivi orali, amoxi/clavulanico, estrogeni, tamoxifene, ciclosporina A, steroidi androgeni, fenotiazine, ecc.) sia danno epatocellulare (sono innumerevoli i farmaci che possono dare danno epatico, tra i più comuni: aceinibitori, allopurinolo, benzodiazepine, eritromicina, H2 bloccanti, FANS, antimicotici, ipoglicemizzanti orali, fenitoina, triciclici, ecc.).

Ressa:

Gli esami di laboratorio ci aiutano a distinguere un ittero da danno epatocellulare da quello dovuto a colestasi? Rossi:  
Nel danno epatocellulare si solito si ha un aumento molto pronunciato delle transaminasi (> 300-400 UI/L) mentre la fosfatasi alcalina rimane normale o poco aumentata.

Al contrario nella colestasi l'aumento delle transaminasi è meno pronunciato mentre la fosfatasi alcalina supera di almeno 3 volte i valori normali. Tuttavia non è sempre facile fare questa distinzione in quanto le anomalie di transaminasi e fosfatasi alcalina possono sovrapporsi.

Altri test possono essere di aiuto: per esempio i markers virologici positivi depongono per un'epatite virale, un'ipergammaglobulinemia può essere la spia di un'epatite autoimmune o di cirrosi, l'aumento di amilasi e lipasi può esprimere una pancreatite, un aumento della percentuale di saturazione della transferrina può essere un segno di emocromatosi, ecc.

Ressa.

Quali sono le cause di ittero epatocellulare da prendere in considerazione?

Rossi:

Ti elenco le cause principali:

- Epatite virale
- Epatite alcolica
- Epatite da farmaci
- Epatite autoimmune
- Cirrosi
- Emocromatosi
- Malattia di Wilson



Gli esami radiologici ed endoscopici possono essere di aiuto nel differenziare un ittero da colestasi?

Rossi:

Per fortuna sì. L'ecografia, la TAC permettono di vedere dotti biliari dilatati e quindi diagnosticare una colestasi extraepatica. Una colestasi intraepatica può essere presa in considerazione quando gli esami strumentali sono negativi.

Queste le patologie da ricercare:

- Calcolosi del coledoco
- Neoplasie del pancreas
- Stenosi della via biliare
- Neoplasie della via biliare o della papilla
- Colangiocarcinoma
- Linfomi o metastasi ai linfonodi portali
- Pancreatite acuta e cronica
- Cisti pancreatiche
- Colangite sclerosante primitiva

AIDS

Cosa si intende per colangite sclerosante primitiva?

Rossi:

Si tratta di una condizione caratterizzata da flogosi, fibrosi e stenosi dei dotti biliari in assenza di una causa nota; colpisce di solito maschi giovani con prurito, ittero e si associa spesso ad una malattia infiammatoria cronica intestinale come il Crohn o la colite ulcerosa.

Ressa:

Perché l'AIDS può complicarsi con una colestasi extraepatica?

Rossi:

La colongiopatia da AIDS si manifesta con dolore addominale, prurito e colestasi. E' dovuta alla infezione dei dotti biliari da parte di vari microrganismi come Microsporidia, Cryptosporidium, citomegalovirus.

Ressa:

Se ecografia e TAC non mostrano una dilatazione delle vie biliari?

Rossi:

Come già detto in questo caso ci troviamo di fronte ad una colestasi intraepatica. Tuttavia bisogna ricordare che vi sono casi di colestasi extraepatica in cui TAC ed ecografia non mettono in evidenza chiaramente una dilatazione delle vie biliari oppure danno risultati dubbi. In questi frangenti è utile eseguire una ERCP che ha una specificità ed una sensibilità quasi del 100% nel diagnosticare una ostruzione dei dotti.

Quali sono invece le cause della colestasi intraepatica?

Rossi:

- Epatopatie alcoliche
- Farmaci
- Epatite virale
- Infezioni sistemiche
- Gravidanza
- Colestasi post-operatoria
- Colestasi benigna ricorrente
- Cirrosi biliare primitiva

Ma l'epatite alcolica non porta ad un ittero da danno epatocellulare?

Rossi:

Di solito è così ma qualche volta predomina la colestasi con aumento della fosfatasi alcalina molto più evidente dell'aumento delle transaminasi.

Ressa:

Parlaci della cirrosi biliare primitiva

Rossi:

E' una malattia ad etiologia ignota che spesso viene diagnosticata quando il paziente è ancora asintomatico per il riscontro di elevati valori di fosfatasi alcalina. Quando compaiono i sintomi questi di solito sono astenia e prurito. Con l'avanzare della malattia possono comparire un aumento della bilirubina e successivamente l'ittero.

In quasi tutti i pazienti risultano positivi gli anticorpi antimitocondri. Però la diagnosi definitiva richiede la biopsia epatica. Per fortuna è una patologia rara, io non l'ho mai vista.

Ressa:

Io un solo caso in una donna. Il mio sospetto diagnostico fu confermato dalla biopsia con allegati complimenti dell'esimio titolare di Cattedra che mi aveva vessato all'esame di gastroenterologia durante la specializzazione in Medicina Interna. Inizia subito la terapia con acido ursodossilico, dopo 13 anni e' ancora viva con fosfatasi alcalina quasi sempre



buona, transaminasi idem e AMA con positività alterne.

Episodio curioso fu quando la riconoscente paziente mi portò un capretto in dono, sfortunatamente l'ascensore dello studio era rotto per cui si creò un gocciolamento di sangue nel percorso delle scale fino alla soglia dello studio (alla Dario Argento) ; casualmente venne in visita subito dopo un nuovo paziente a cui era stato assicurato che il dottor Ressa era MOLTO bravo.....

Cos'è la colestasi intraepatica gravidica? Rossi:

È una patologia non frequente che si verifica di solito durante il terzo trimestre ed è caratterizzata da prurito, talora ittero con aumento della bilirubina coniugata, aumento della fosfatasi alcalina e di gamma GT. Si tratta di una condizione benigna che generalmente scompare dopo il parto.

Ressa:

È la colestasi benigna ricorrente?

Rossi:

Vedo che ti piacciono le rarità. Compare durante l'infanzia con episodi di prurito e ittero che si risolvono completamente nel giro di settimane o mesi. Spesso è familiare e tra un episodio e l'altro il soggetto è asintomatico e i test epatici sono normali.

Ressa:

Bene, penso che con questo sia tutto: ora abbiamo in mano gli strumenti per affrontare con più tranquillità un paziente con aumento della bilirubina e con ittero.