



Dipartimento Cure Primarie
*Progetto Prevenzione e Disease
Management Patologie Croniche*

**CRITERI CONDIVISI
PER LA GESTIONE RAZIONALE
DELL'IPERTRANSAMINASEMIA
NEL CONTESTO
DELL'ASL DI BRESCIA**

Giugno 2007

Premessa

Il riscontro di incremento dei valori sierici delle transaminasi al di sopra del limite soglia è un fenomeno relativamente frequente che, a seconda delle casistiche, è stato descritto in una percentuale variabile dallo 0,5% al 20% della popolazione generale. L'attesa di ALT elevate nella popolazione italiana, secondo dati raccolti nel nord del paese, varia tra il 10 e il 17%. L'eziologia: 45% alcol, 18% HCV, 1% HBV, 9% alcol + HCV e/o HBV, 27% altre cause (50-70% steatosi o steatoepatite non alcolica e, per il resto, farmaci, emocromatosi, autoimmunità, celiachia, deficit alfa1-antitripsina).

Data la prevalente asintomaticità delle malattie epatiche in fase iniziale e la frequente assenza di segni riconducibili ad una specifica eziologia all'esame obiettivo, queste alterazioni vengono frequentemente sottovalutate; esse invece devono costituire un segnale di allarme per progredire negli accertamenti: una cospicua percentuale di soggetti affetti da ipertransaminasemia asintomatica è infatti di giovane età, e quindi maggiormente suscettibile di sviluppare nel corso degli anni le complicanze di un'epatopatia.

Alternativamente, l'ipertransaminasemia può essere talvolta indagata in maniera estensiva con il rischio di sovraesposizione ad indagini evitabili, nel caso in cui il medico non valuti un approccio sequenziale effettuando indagini mirate in base alla storia clinica del soggetto.

Si assiste pertanto ad una diversità comportamentale di approccio all'ipertransaminasemia che può generare confusione e diffidenza nel soggetto interessato, con il rischio di generare dei potenziali "pazienti persi".

Finalità

Per rispondere a queste criticità, gli Epatologi del territorio dell'ASL di Brescia, in collaborazione con referenti dei Medici di Medicina Generale e con il coordinamento del Dipartimento Cure Primarie dell'ASL, esplicitano nel presente documento modalità di riferimento per l'approccio e la gestione dell'ipertransaminasemia, che hanno le caratteristiche di essere:

- supportate da evidenze scientifiche validate,
- condivise dagli Epatologi dell'ASL di Brescia,
- orientate alla soluzione più semplice e più economica in termini di risorse professionali e di strumenti,
- gerarchizzate in base alla reale necessità e all'importanza degli accertamenti.

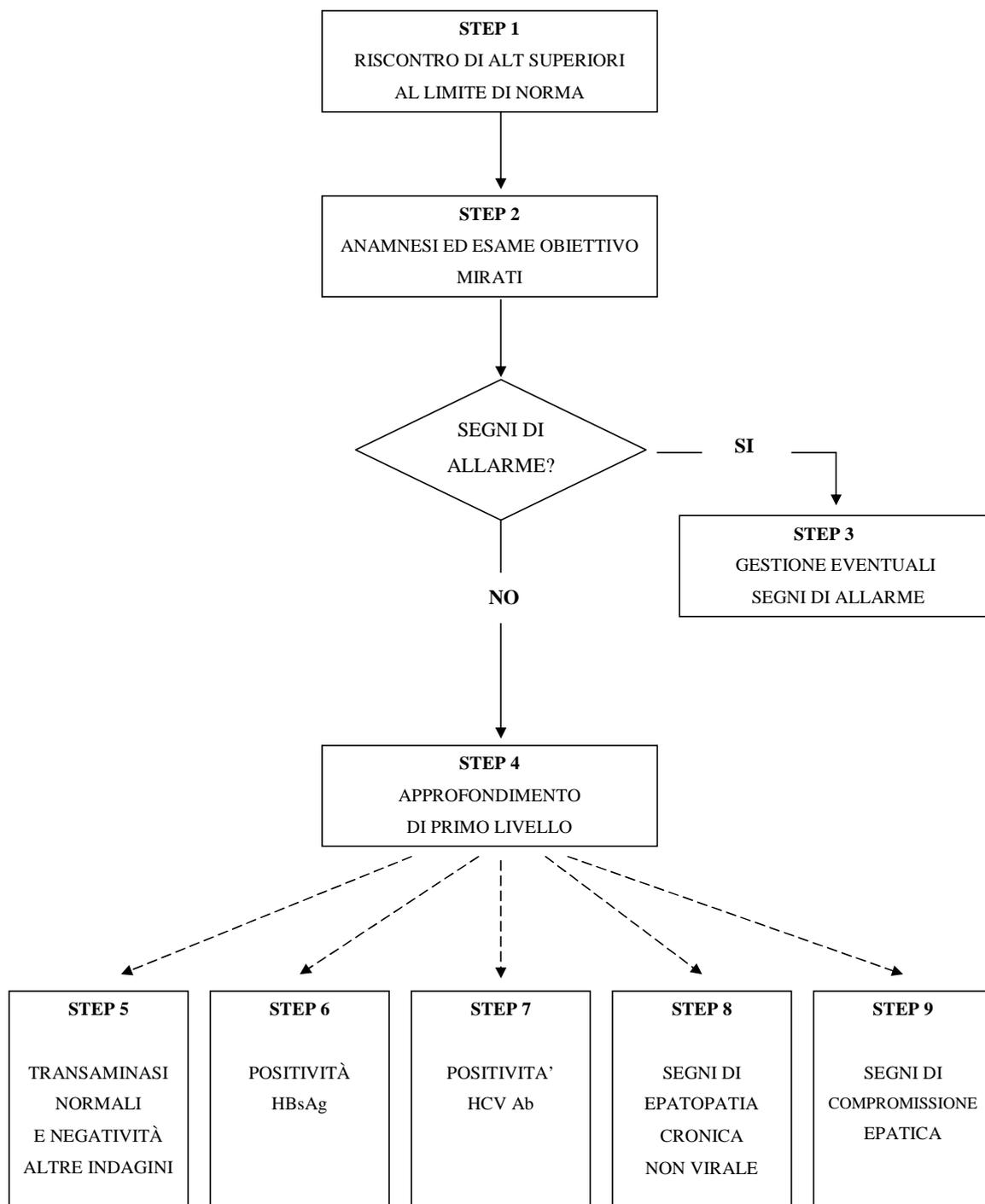
L'esplicitazione di tali modalità si configura come uno strumento professionale di riferimento per:

- facilitare il lavoro di tutti i medici, territoriali e ospedalieri, nell'approccio e gestione della problematica;
- favorire la continuità di cura tra territorio e ospedale.

La prima parte del documento presenta il diagramma di flusso, con esplicitazione delle azioni corrispondenti ad ogni step; nella seconda parte sono riportati strumenti di supporto:

- indicazioni per la prescrizione di stili di vita,
- significato clinico degli esami di laboratorio citati nel documento,
- indicazioni cliniche all'esecuzione dell'esame ecografico in epatologia,
- azioni per la prevenzione della diffusione di epatiti virali.

DIAGRAMMA DI FLUSSO
PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON RISCONTRO DI IPERTRANSAMINASEMIA



STEP 1: RISCONTRO DI ALT SUPERIORI AL LIMITE DI NORMA

A seguito del riscontro, occasionale o ricercato, di valori sierici di transaminasi al di sopra del limite di norma:

- informare il paziente del dato alterato e della necessità di effettuare approfondimenti;
- inquadrare preliminarmente la problematica tramite anamnesi ed esame obiettivo mirati (Step 2), in particolare al fine di gestire tempestivamente gli eventuali segni di allarme, se presenti.

STEP 2: ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO MIRATI

Anamnesi. Aspetti da esplorare sistematicamente:

- età,
- sesso,
- presenza di sintomatologia (prurito, anoressia, dimagrimento, febbre, dolore, episodi di sanguinamento) e modalità di insorgenza,
- consumo di alcool,
- assunzione di farmaci e/o di prodotti di erboristeria,
- uso di stupefacenti,
- comportamenti e promiscuità sessuale,
- pregresse/recenti esposizioni parenterali e orofecali,
- stile di vita ed abitudini alimentari,
- attività lavorativa ed esposizione ambientale,
- epatopatie precedenti,
- epatopatie nel gentilizio,
- comorbidità (diabete, dislipidemia).

Esame obiettivo. Aspetti da esplorare sistematicamente:

- peso,
- altezza,
- BMI,
- circonferenza ai fianchi (parametri di normalità: < 102 cm nell'uomo e < 88 cm nella donna),
- pressione arteriosa,
- stato nutrizionale,
- stato ideomotorio,
- dimensioni, consistenza ed eventuali irregolarità del fegato,
- dimensioni della milza,
- valutazione della colecisti (segno di Murphy),
- valutazione cardio-polmonare,
- colorito cutaneo,
- ricercare l'eventuale presenza di:
 - lesioni da grattamento ed ecchimosi,
 - spider naevi cutanei,
 - eritema palmare,
 - ginecomastia e ipogonadismo,
 - ascite ed edemi declivi,
 - circoli venosi addominali superficiali.

STEP 3: GESTIONE EVENTUALI SEGNI DI ALLARME

Sono da considerare segni di allarme i seguenti, per i quali va garantito un iter “accelerato”:

Segni di allarme	Iter clinico da attuare con urgenza
Ipertransaminasemia severa: ALT>10 lsn (limite superiore di norma),	<ul style="list-style-type: none">- Sospensione di tutti i farmaci potenzialmente epatotossici,- Astensione assoluta dal consumo di bevande alcoliche,- HCV RNA qualitativo, HBsAg, HBcIgM, HAV IgM, CMV IgM, EBV IgM,- stretto monitoraggio delle ALT (indicativamente ogni 2-3 giorni). Se i valori di ALT tendono: <ul style="list-style-type: none">- all'incremento ulteriore → ospedalizzazione;- alla riduzione → allungare progressivamente i tempi di monitoraggio e, nel caso in cui non vi sia una causa chiaramente identificabile (abuso alcolico, assunzione di farmaci e/o di sostanze tossiche), passare allo Step 4 (approfondimento di primo livello).
Altri segni di compromissione epatica (vedi Step 9)	<ul style="list-style-type: none">- Eco addominale- Visita epatologica
Assunzione/esposizione professionale a sostanze epatotossiche	<ul style="list-style-type: none">- Visita medicina del lavoro
Assunzione farmaci/sostanze epatotossici	<ul style="list-style-type: none">- Sospensione di tutti i farmaci potenzialmente epatotossici
Traumi addominali recenti	<ul style="list-style-type: none">- Eco addominale urgente
Segni di: <ul style="list-style-type: none">- scompenso cardiaco,- patologia neoplastica,- infezione sistemica- anemizzazione	<ul style="list-style-type: none">- Iter clinico mirato

STEP 4: APPROFONDIMENTO DI PRIMO LIVELLO

Se dall'anamnesi e dall'esame obiettivo non si rilevano segni di allarme:

- **effettuare**, preferibilmente entro 4 settimane dal prelievo con riscontro di ipertransaminasemia:
 - AST, ALT (2° dato di conferma),
 - HBsAg, HCV Ab,
 - bilirubina frazionata, fosfatasi alcalina, GGT, INR, elettroforesi proteine sieriche,
 - saturazione della transferrina, colesterolo, trigliceridi,
 - emocromo con formula, creatininemia, glicemia;

- **prescrivere opportuni stili di vita con personalizzazione della posologia** (vedi strumenti di supporto), in particolare quando:
 - BMI >25,
 - circonferenza addominale > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna,
 - pressione arteriosa >140/90.

STEP 5: TRANSAMINASI NORMALI E NEGATIVITÀ ALTRE INDAGINI

Nel caso in cui non si confermi il dato dell'ipertransaminasemia e gli esami dell'approfondimento di primo livello (Step 4) siano normali:

- **controllare AST e ALT** ogni 60 giorni per ulteriori 2 volte.
Se persiste normalità di AST e ALT → sospendere accertamenti.
Se si ripresenta incremento di AST e/o ALT → passare allo Step 8 (segni di epatopatia cronica non virale);

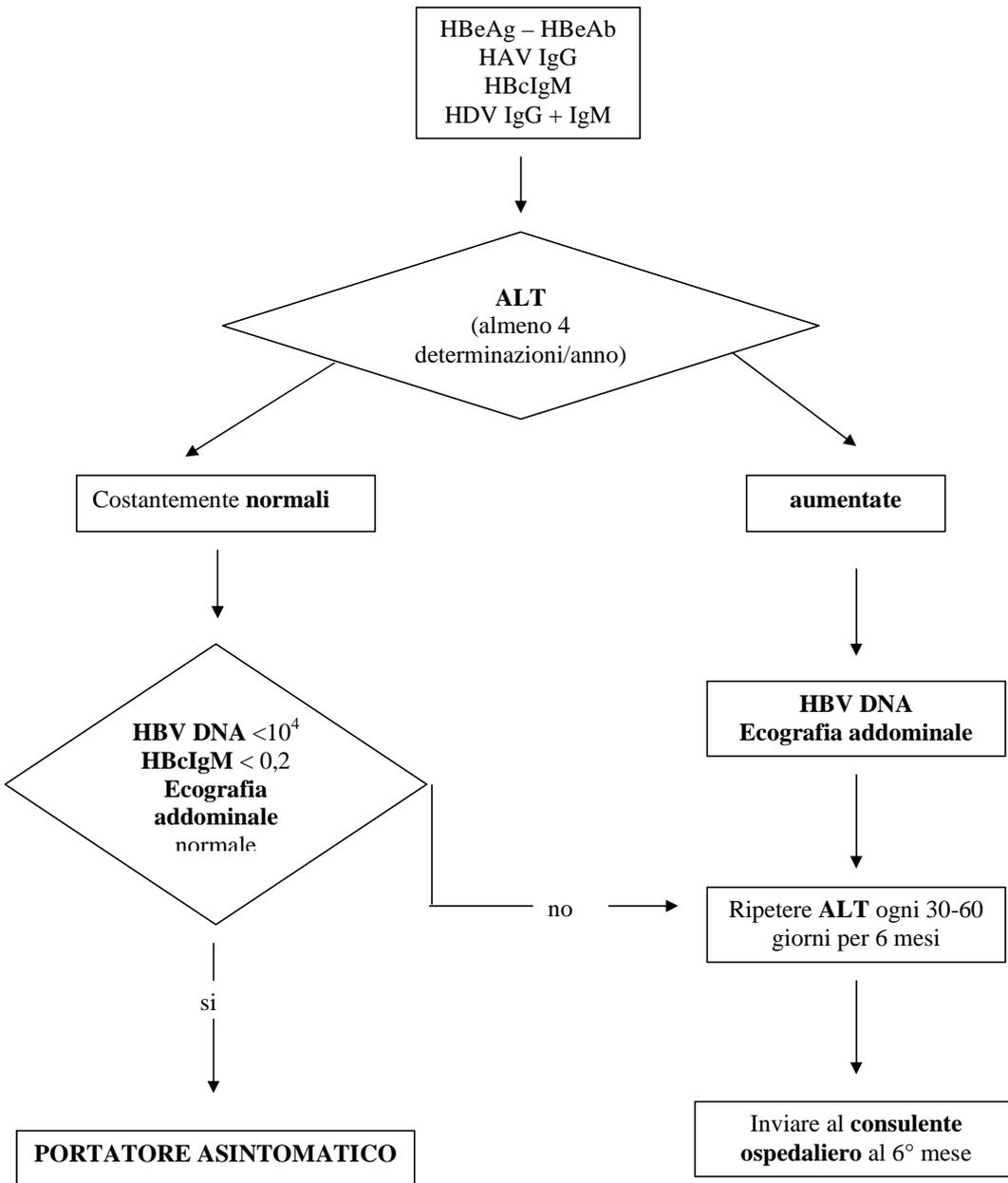
- **prescrivere/confermare la prescrizione di opportuni stili di vita con personalizzazione della posologia** (vedi strumenti di supporto), in particolare quando:
 - BMI >25,
 - circonferenza addominale > 102 cm nell'uomo e > 88 cm nella donna,
 - pressione arteriosa >140/90,
 - ipercolesterolemia.

STEP 6: POSITIVITÀ HBsAg

Nel caso di riscontro di positività per HBsAg:

- **Per la prevenzione della trasmissione dell'infezione ad altri:**
 - **informare, responsabilizzare ed educare la persona infetta:**
 - ad uso appropriato dei taglienti per evitare la diffusione accidentale,
 - ad utilizzo del condom fino a copertura vaccinale per evitare la diffusione sessuale (vedi strumenti di supporto),
 - ad utilizzare uno spazzolino da denti personale non accessibile agli altri,
 - a segnalare lo stato di HBV positività (a conviventi/partners, operatori sanitari);
 - **effettuare, per il tramite della persona infetta, screening dei familiari e conviventi:**
 - ALT + HBsAg + HBcAb + HBsAb;
 - se non immuni (con negatività dei 3 marcatori) → consigliare vaccinazione e controllare il titolo di HBsAb un mese dopo l'ultima dose.
 - **Prescrivere opportuni stili di vita con personalizzazione della posologia** (vedi strumenti di supporto), in particolare focalizzando l'attenzione sulla sospensione delle bevande alcoliche.
 - **Effettuare esami di secondo livello**, per valutare lo stato immunologico, secondo il diagramma di flusso riportato nella pagina seguente.
Indagini di approfondimento:
 - tipo di HBV (selvaggio o mutante - HBeAg/HBeAb),
 - HBcAb IgM (se < 0,2 = possibile portatore asintomatico; se > 0.2 possibile epatite cronica),
 - HDV Ab totali ed IgM,
 - AST e ALT (3° determinazione),
 - HAV Ab totali: se negativo, consigliare vaccinazione.A seguito di tali indagini:
 - Se ALT (2° e 3° dato) sono nella norma → ripetere ALT per un totale di 4 volte in un anno e richiedere HBV DNA ed ecografia addominale
Si configura il quadro di **“portatore asintomatico”** nel caso in cui verificano tutte le seguenti condizioni:
 - ALT sempre normali,
 - HBc Ab IgM < 0.2,
 - HBV DNA < 10.000 copie/ml,
 - Ecografia addominale normale.In tal caso:
 - effettuare ogni 6 mesi emocromo con formula, AST, ALT, fosfatasi alcalina, GGT, bilirubina frazionata, INR, elettroforesi proteine sieriche),
 - se il soggetto è di sesso maschile, di età > 45 anni e/o nato in zona endemica per HBV e/o presenta familiarità per HCC → ecografia addominale ogni 6 mesi,
 - ripetere ogni anno HBV DNA + HBc Ab IgM + HBs Ab + HBs Ag + ecografia addominale,
 - sospendere follow-up se diventa HBs Ab +.
 - Se ALT (2° e 3° dato) sono maggiori del limite di norma si configura il quadro di **“epatite cronica”**:
 - ripetere dosaggio ALT ogni 30 60 giorni per 6 mesi,
 - prescrivere ecografia addominale e richiedere HBV DNA,
 - visita epatologica/infettivologica al 6° mese.

**DIAGRAMMA DI FLUSSO PER GLI ESAMI DI SECONDO LIVELLO
IN CASO DI HBSAG POSITIVITA'**



STEP 7: POSITIVITÀ HCV Ab

Nel caso di riscontro di positività HCV Ab:

Per la prevenzione della trasmissione dell'infezione ad altri:

- **informare, responsabilizzare ed educare la persona infetta:**
 - ad uso appropriato dei taglienti per evitare la diffusione accidentale,
 - ad utilizzare uno spazzolino da denti personale non accessibile agli altri,
 - a segnalare lo stato di HCV positività (a conviventi/partners, operatori sanitari);
- **effettuare**, per il tramite della persona infetta, **screening dei familiari e conviventi:**
 - ALT + HCV Ab.

Prescrivere opportuni stili di vita con personalizzazione della posologia (vedi strumenti di supporto), in particolare focalizzando l'attenzione sulla sospensione delle bevande alcoliche.

Effettuare esami di secondo livello, per valutare lo stato immunologico relativo a:

- conferma della infezione con HCV RNA qualitativo,
- HBs Ab ed HBc Ab: se entrambi negativi → consigliare vaccinazione (vedi strumenti di supporto),
- HAV Ab totali: se negativo → consigliare vaccinazione,
- AST e ALT (3° dato).

A seguito dell'effettuazione degli esami di secondo livello:

- Se HCV RNA risulta negativo, ripetere l'esame dopo 1 mese. Se permane negativo, l'incremento delle transaminasi con il riscontro di HCV Ab positività non dipende dal virus C, e quindi è necessario indagare altre cause di epatopatia.
- Se HCV RNA risulta positivo:
 - Confermare la prescrizione dell'assoluta abolizione dell'assunzione di bevande alcoliche e degli altri stili di vita (vedi strumenti di supporto),
 - richiedere ecografia addominale,
 - richiedere AST, ALT e GGT ogni 2 mesi (in modo da avere 3 dati in 6 mesi),
 - visita specialistica epatologica o infettivologica al 6° mese.

STEP 8: SEGNI DI EPATOPATIA CRONICA NON VIRALE

Nel caso in cui si confermi l'ipertransaminasemia senza segni di infezione virale:

Se la saturazione della transferrina > 45%:

- Ripetere l'esame (richiedere prelievo con ago 19G per evitare emolisi) e controllare la ferritina;
- Se assume ferro e/o alcol ≥ 40 gr/die: prescrivere l'abolizione di assunzione di alcol e ripetere dopo 1 mese saturazione della transferrina e ferritina;
- Se non assume ferro e/o alcol o se i valori rimangono invariati dopo la sospensione: richiedere dosaggio delle porfirine urinarie e test genetico per l'emocromatosi;
- Se i tests sono positivi: visita epatologica per inquadramento diagnostico e approntamento terapia;
- Se i tests sono negativi: visita epatologica per valutare eventuale indicazione a biopsia epatica con immunistochimica e peso secco del ferro epatico

Se la saturazione della transferrina < 45%:

- **Prescrivere opportuni stili di vita con personalizzazione della posologia** (vedi strumenti di supporto), in particolare focalizzando l'attenzione su:
 - sospensione delle bevande alcoliche,
 - contenimento BMI mediante attività motoria e alimentazione equilibrata.
- **Sospendere eventuali farmaci epatotossici;**
- **Controllare eventuale diabete e ipercolesterolemia;**
- Considerare la possibilità di **esposizione professionale a sostanze epatotossiche**: eventuale visita specialistica di medicina del lavoro.
- **Ripetere i controlli laboratoristici previsti per il "Primo livello di approfondimento" (allo Step 4) nell'arco dei 6 mesi successivi:**
 - se normalizzazione, controllo per un anno;
 - se permanenza di ipertransaminasemia: effettuazione i seguenti esami di 2° livello:
 - ecografia addominale,
 - ceruloplasmina,
 - anticorpi anti-transglutaminasi + dosaggio IgA totali,
 - aptoglobina,
 - CPK,
 - ripetere HCV Ab, HDV Ab IgM,
 - CMV IgM, EBV IgM.
- Se ceruloplasmina ≤ 20 mg/dl → richiedere dosaggio cupremia e cupruria (nelle 24 ore).
Se cupruria > 40 μ g, richiedere visita oculistica con lampada a fessura (per valutare la presenza di anello di Kaiser-Fleischer) ed inviare al consulente ospedaliero per biopsia epatica.
- Se anticorpi anti-transglutaminasi positivi → richiedere EGDS con biopsie duodenali
- Se anticorpi anti-transglutaminasi negativi, ma deficit di IgA totali → richiedere anticorpi anti-transglutaminasi IgG.
- Se all'elettroforesi delle proteine sieriche le alfa 1 sono ridotte → richiedere dosaggio di alfa 1 antitripsina
- Se all'elettroforesi delle proteine sieriche le gammaglobuline sono aumentate → sospettare epatite autoimmune
- Se aptoglobina ridotta, effettuare screening per malattia emolitica.
- Se CPK incrementate, ripetere il dosaggio in due differenti occasioni dopo almeno 3 giorni di assenza di attività fisica → se si conferma il dato, visita specialista neurologica.

STEP 9: SEGNI DI COMPROMISSIONE EPATICA

Nel caso di riscontro di uno o più dei seguenti segni di compromissione epatica, si rende necessario effettuare gli opportuni approfondimenti mirati ed attivare i conseguenti interventi clinico-terapeutici:

Segni clinici:

- stato di confusione mentale e/o di rallentamento ideo-motorio,
- episodi di facile sanguinamento/presenza di ecchimosi,
- ascite ed edemi declivi,
- spider naevi cutanei,
- ginecomastia e ipogonadismo,
- circoli venosi addominali superficiali.

Segni laboratoristici:

- piastrinopenia e leucopenia,
- ipoalbuminemia,
- incremento dell'INR,
- riduzione delle colinesterasi,
- iperbilirubinemia,
- incremento GammaGT e fosfatasi alcalina.

STRUMENTI DI SUPPORTO

INDICAZIONI PER LA PRESCRIZIONE DI STILI DI VITA

La prescrizione di stili di vita appropriati rappresenta un vero e proprio “presidio terapeutico”, di provata efficacia clinica e di forte impatto positivo sull’evoluzione di tutte le patologie epatiche.

Risulta indispensabile superare il diffuso “fatalismo rinunciatario” da parte dei medici, circa la possibilità di introdurre cambiamenti significativi e persistenti degli stili di vita.

A tal fine, si ritiene opportuno valorizzare la diffusione anche per la gestione delle patologie epatologiche del “Manuale per la prescrizione degli stili di vita”, redatto dall’ASL di Brescia, in particolare per favorire il congruo trattamento di soprappeso/obesità, ipertensione, dislipidemia, diabete. Si tratta infatti di un nuovo strumento professionale, finalizzato alla effettuazione “professionale” e non “dilettantistica” della prescrizione degli stili di vita con posologia personalizzata.

Dal punto di vista operativo, si rimanda pertanto alla corrispondente a stampa del manuale e del ricettario.

Nello specifico delle patologie epatiche, gli stili di vita a cui fare riferimento sono:

- abolire totalmente l’introito alcolico,
- incoraggiare ed incrementare l’attività fisica aerobica regolare,
- equilibrare l’alimentazione:
 - privilegiare il consumo di cibi di origine vegetale ricchi di fibre, amidi, vitamine e minerali, come frutta, verdura, legumi e cereali (meglio integrali);
 - limitare il consumo di grassi, specialmente quelli di origine animale (particolarmente abbondanti nelle carni rosse, insaccati, burro, formaggi, latte intero, uova, in molti dolci);
 - incrementare il consumo di pesce, non i crostacei;
 - moderare il consumo di dolci e zucchero.

I marcatori di risultato terapeutico da verificare in itinere a seguito della prescrizione di stili di vita, in particolare nel caso di:

- epatopatie non di natura virale,
 - epatopatia virale associata a sindromi metaboliche,
- possono essere:
- circonferenza ai fianchi,
 - BMI,
 - pressione arteriosa,
 - colesterolemia,
 - resistenza insulinica.

**SIGNIFICATO CLINICO DEGLI ESAMI DI LABORATORIO
CITATI NEL DOCUMENTO**

Prospetto riepilogativo del significato fisiopatologico:

Necrosi	Colostasi	Ridotta sintesi	Virologici	Altro
AST	fosfatasi alcalina	INR	HBs Ag	Saturazione transferrina
ALT	GGT	Elettroforesi proteine sieriche (albumina e globuline)	HCV Ab	Creatinina
	Bilirubina	Colesterolo	HBc Ab	Ferritina
		Trigliceridi	HBs Ab	Uroporfirine
		Glicemia	HBe Ag	Ab anti-transglutaminasi
		Colinesterasi	HBe Ab	CPK
		Ceruloplasmina	HBc Ab IgM	Cupremia
		Alfa 1 antitripsina	HDV Ab totali	Cupruria
		Aptoglobina	HDV Ab IgM	
			HAV Ab totali	
			HBV DNA	
			HCV RNA	
			CMV IgM	
			EBV IgM	

Indagini di laboratorio di primo livello:

AST (SGOT, GOT, aspartato aminotransferasi)

L'AST è un enzima presente in elevate concentrazioni nel fegato, nel muscolo cardiaco e scheletrico, nel rene, nel pancreas e nei globuli rossi.

ALT (SGPT, GPT, alanina aminotransferasi)

L'ALT è un enzima che si ritrova in basse concentrazioni nei tessuti extraepatici ed in elevate concentrazioni nel fegato, ed è più specifica della AST come espressione di danno epatocellulare.

L'aumento di questi enzimi è un'utile conferma dell'esistenza di un danno epatocellulare di tipo necrotico, ma non è di grande valore nella diagnosi differenziale eziologica. In generale, un incremento > 10 lsn si può osservare in corso di epatite acuta (virale o tossica), di epatite cronica da virus B riacutizzata o da superinfezione da virus D in portatore cronico di virus B, di riaccensione di epatite autoimmune, di colestasi acuta o, per cause extraepatiche, di infarto miocardico o di rabdiomiolisi acuta. Valori aumentati ma < 10 lsn sono di più frequente riscontro in corso di epatite cronica, cirrosi, neoplasia o sindromi colestatiche non acute. Il rapporto AST/ALT, ritenuto un utile indice diagnostico differenziale, indicativo di epatite o cirrosi alcolica se > 2 e di epatite virale se < 2, ha una sensibilità e specificità, a questo riguardo, inferiore al 70%.

HbsAg (Antigene "s" di superficie del virus dell'epatite B)

E' il marcatore per eccellenza del virus, la cui presenza è necessaria per stabilire un'infezione in atto. Rappresenta il rivestimento esterno del virus, ed è prodotto in elevate quantità durante la replicazione virale. L'HBsAg è il primo marcatore di infezione a comparire entro 3-4 settimane dall'esposizione al virus e 1-2 mesi prima dell'inizio della malattia clinicamente rilevabile.

HCV Ab (Anticorpo contro il virus dell'epatite C)

Esprime l'avvenuta esposizione al virus dell'epatite C, e può indicare infezione e malattia in atto. Non è noto alcun anticorpo contro il virus C con valore neutralizzante, che indichi cioè protezione o immunità acquisita: Nell'epatite acuta da virus C che evolve a guarigione, l'anti-HCV declina progressivamente fino a scomparire.

Bilirubina

E' il principale prodotto di degradazione dell'eme contenuto nella molecola di emoglobina; viene captata dal fegato, in esso coniugata e successivamente escreta nella bile. Aumenti della bilirubina indiretta, o non coniugata, segnalano emolisi o difetti congeniti della funzione epatica come le sindromi di Gilbert e di Crigler-Najjar, mentre aumenti di bilirubina diretta, cioè coniugata mediante glicuronazione, si associano a ostacolato deflusso biliare o a difetti congeniti di escrezione come le sindromi di Dubin-Johnson e di Rotor. Valori di bilirubinemia superiori a 4 mg/dl si accompagnano generalmente a danno epatico organico. Il progressivo aumento della bilirubinemia nelle epatopatie croniche, come ad esempio nella cirrosi biliare primitiva, è un segno prognostico sfavorevole.

Fosfatasi alcalina

E' un enzima che catalizza l'idrolisi degli esteri dell'acido fosforico. E' presente nel siero in diversi isoenzimi, i più rappresentati dei quali sono l'epatico e l'osseo, con circa un 20% di soggetti normali in cui si ritrova un isoenzima intestinale. In ambito epatologico, la fosfatasi alcalina è tipicamente aumentata nelle malattie causanti colestasi, sia intra sia extraepatica, ed è quindi un tipico segno di ostacolato flusso biliare. Un altro importante contesto clinico in cui la fosfatasi alcalina aumenta è rappresentato dalle epatopatie occupanti spazio, tipicamente le lesioni neoplastiche primitive e secondarie del fegato. Nella pratica è importante la distinzione tra l'isoenzima osseo e quello epatico. L'origine epatica di un aumento della fosfatasi alcalina può essere confermato dalla contemporanea elevazione dei valori sierici di altri enzimi di stasi.

GGT (γ GT, *gammaglutamil-transpeptidasi*)

Questo enzima è legato alla membrana plasmatica di cellule di diversi tessuti e circola nella bile in concentrazioni pari a circa 100 volte quelle plasmatiche. Il suo livello sierico aumenta in quasi tutti i tipi di epatopatia, di cui è un sensibilissimo indicatore. I più cospicui aumenti della γ GT si riscontrano nelle ostruzioni delle vie biliari intraepatiche, nelle neoplasie primitive e secondarie del fegato e nelle neoplasie pancreatiche. Tuttavia, un aumento più o meno consistente di questo enzima si può riscontrare in molte condizioni patologiche non primitivamente epatobiliari ma con un interessamento più o meno significativo del fegato, come ad esempio il diabete mellito, le dislipidemie, l'ipertiroidismo, la sindrome di Guillan-Barrè e l'infarto miocardio. Un tipico caso di innalzamento del valore di γ GT è rappresentato dall'etilismo, dove l'enzima aumenta per effetto dell'induzione anche in assenza di vera e propria epatopatia organica, e dal trattamento con diversi farmaci, come gli antiepilettici, che possono, con analogo meccanismo, determinarne un rialzo nel siero.

INR (*International normalized ratio for PT*)

Il fegato è l'organo nel quale vengono sintetizzati tutti i fattori della coagulazione, tranne il fattore di Von Willebrand. Un danno acuto o cronico della capacità di sintesi epatica conduce quindi ad

una ridotta produzione di fattori della coagulazione. La diminuita sintesi di protrombina comporta un allungamento del tempo di protrombina, cioè la velocità con cui la protrombina viene convertita in trombina in presenza di tromboplastina tissutale, ioni calcio ed una serie di fattori coagulativi attivati.

Il rapporto misurato secondo il sistema INR confronta il tempo di protrombina di un soggetto con un indice di sensibilità internazionale relativo al particolare tipo di tromboplastina utilizzato. Un aumento dell'INR può essere dovuto anche ad empatie primitive, ma nel contesto clinico di una malattia epatica acuta esso assume un grande valore prognostico come indice di necrosi epatica a possibile evoluzione fulminante. Poiché il processo coagulativo necessita della presenza di vitamina K come cofattore, in presenza di ittero ostruttivo che condizioni un ridotto assorbimento intestinale della stessa si può osservare un allungamento dell'INR, reversibile con la risoluzione dell'ittero o con la somministrazione parenterale di vitamina K.

Elettroforesi delle proteine sieriche

Il fegato sintetizza gran parte delle proteine sieriche, e la maggior parte delle α e β globulina. Nelle epatopatie è quindi facile osservare variazioni di concentrazione plasmatica di diverse proteine, anche se ciò è dovuto non solo ad alterazioni di sintesi proteica ma anche a variazioni del volume di distribuzione, emivita e catabolismo delle proteine stesse.

L'albumina è sintetizzata unicamente dal fegato, e la sua concentrazione plasmatica diminuisce parallelamente alla progressiva riduzione della funzionalità epatocellulare, e quindi della funzionalità sintetica, nelle epatopatie croniche. Esistono tuttavia numerose situazioni di danno extraepatico in cui l'albumina si riduce, come ad esempio gli stati di malnutrizione e malassorbimento, le sindromi nefrosiche e le enteropatie protidodisperdenti.

E' frequente nelle epatopatie croniche un aumento delle γ globuline, e nell'ostruzione delle vie biliari possono aumentare le α_2 e le β globulina per accumulo di lipoproteine. Un deficit di α_1 -antitripsina può essere segnalato da una riduzione della banda α_1 . Poiché le anomalie del tracciato elettroforetico delle γ globuline possono essere riscontrate anche in soggetti non epatopatici, esse non rivestono grande valore diagnostico nelle epatopatie.

Eliminato:

% saturazione della transferrina (da modificare)

La transferrina è una β -globulina con funzione di trasporto del ferro ai comparti di deposito e al midollo; è presente nel plasma in forma libera (transferrina insatura) ed in forma legata al ferro. La transferrina totale può essere espressa come proteina in mg/dl. Essa deve essere trasformata in TIBC (capacità totale di legare il ferro) che serve per calcolare la UIBC (quota non satura della capacità di legare il ferro).

$TIBC (\mu g/dl) = \text{transferrina (mg/dl)} \times 1,25$

$UIBC = TIBC - \text{sideremia } (\mu g/dl)$

Se la UIBC è inferiore al 50% della TIBC si deve sospettare l'emocromatosi

Colesterolo

Il fegato sintetizza ed esterifica il colesterolo plasmatico. In caso di danno epatocellulare si può osservare una riduzione della quota esterificata del colesterolo maggiore di quella della frazione libera. Quando il danno è particolarmente grave si riducono sia il colesterolo totale sia l'esterificato.

Trigliceridi

Il fegato produce sia il colesterolo sia i trigliceridi. La sintesi dei trigliceridi e la successiva secrezione di VLDL aumentano quando la dieta contiene carboidrati in eccesso, che il fegato trasforma in acidi grassi; gli acidi grassi vengono quindi trasformati in trigliceridi.

I valori sierici dei trigliceridi sono molto influenzabili dall'alimentazione immediatamente precedente al prelievo. Valori superiori a quelli considerati normali possono essere determinati da alcolismo, diabete mellito, epatopatie, insufficienza renale, ipotiroidismo, obesità e pancreatite

acuta. Valori inferiori a quelli considerati normali possono essere determinati da anemia, contraccettivi orali e gravidanza, ipertiroidismo, digiuno prolungato, malnutrizione e da ustioni.

Creatinina

E' il catabolita della fosfocreatina, che svolge un ruolo fondamentale nell'attività muscolare dato il suo contenuto di legami fosforici ad alta energia. Viene eliminata dal rene attraverso il meccanismo di filtrazione glomerulare, per cui viene assunta come indice di funzionalità renale.

In ambito epatologico, un suo incremento può verificarsi in caso di compromissione renale secondaria ad epatopatia avanzata. Viene utilizzata, unitamente al dosaggio dell'INR e della bilirubina totale, per calcolare il punteggio MELD, un particolare sistema a punteggio che è stato proposto dalla Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA) per valutare la sopravvivenza dei pazienti con cirrosi epatica ed insufficienza epatica terminale.

Glicemia

Il 10% in peso del fegato è costituito da glicogeno. Il fegato provvede a depositare glucosio (glicogenosintesi) o a mobilitare glucosio (glicogenolisi) a seconda delle richieste metaboliche, ed in questo modo è possibile mantenere la glicemia a valori costanti. Una progressiva insufficienza delle funzioni sintetiche del fegato determina pertanto in fase avanzata la comparsa di ipoglicemia

Indagini di laboratorio in caso di transaminasi normali e negatività altre indagini

AST: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

ALT: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Colesterolo: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Indagini di laboratorio in caso di positività di HBsAg

ALT: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

HBs Ag: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

HBc Ab (Anticorpo IgG contro l'antigene nucleocapsidico del virus dell'epatite B)

E' espressione di esposizione al virus dell'epatite B, sia per infezione pregressa (il soggetto è HBsAg negativo) sia per infezione in atto (il soggetto è HBsAg positivo)

HBs Ab (Anticorpo contro l'antigene di superficie del virus dell'epatite B)

Individua l'anticorpo diretto contro l'HBsAg. Si lega al virus dell'epatite B neutralizzandolo e permettendone l'eliminazione dal circolo; la sua presenza nel sangue indica infezione risolta. Viene suscitato dalla vaccinazione contro il virus dell'epatite B; si considera che la sua presenza ad un titolo superiore a 10mUI/ml nel siero conferisca protezione contro l'infezione. Occasionalmente l'HBsAb può coesistere con l'HBsAg; in questi casi il soggetto va considerato infetto e non immune.

HBc Ag (Antigene "e" della proteina nucleocapsidica del virus dell'epatite B)

E' una proteina espressa in fase replicativa da parte del virus dell'epatite B "selvaggio", ed è un tipico marcatore di replicazione virale in atto

HBe Ab (Anticorpo contro l'antigene "e" del virus dell'epatite B)

E' un anticorpo che di per sé non ha un significato diagnostico preciso, ma va interpretato alla luce dei dati clinici e virologici. Può essere presente in soggetti immuni (HBsAg negativi ed HBsAb positivi) come nei soggetti infetti dall'HBV; è presente sia in portatori asintomatici sia in portatori con epatite cronica sostenuta da virus "mutante" HBeAg-minus dell'epatite B

HBc Ab IgM (Anticorpo IgM contro l'antigene nucleocapsidico del virus dell'epatite B)

E' il primo marcatore della risposta immune verso il virus dell'epatite B. E' un marcatore diretto di danno epatico indotto dal virus dell'epatite B.

HDV Ab totali (Anticorpo contro il virus dell'epatite D)

E' un marcatore di esposizione al virus dell'epatite D e misura soprattutto la componente IgG. Poiché tende a scomparire una volta eliminata l'infezione, il suo riscontro, soprattutto a titoli elevati, è in genere sinonimo di infezione in atto. E' riscontrabile in assenza di IgM anti-epatite D in soggetti HBsAg negativi (con HBsAb), e rappresenta in questo caso memoria sierologica di una pregressa infezione HBV/HDV. E' anche rinvenibile senza l'IgM anti-epatite D, sempre come segno di pregressa infezione, in soggetti HBsAg positivi asintomatici o con cirrosi inattiva.

HDV Ab IgM (Anticorpo di classe IgM contro il virus dell'epatite D)

E' un marcatore indiretto di infezione attiva da parte del virus dell'epatite D

AST: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

HAV Ab totali (Anticorpi totali contro il virus dell'epatite A)

Gli anticorpi anti-HAV di classe IgG compaiono dopo circa due settimane dall'esordio clinico e permangono anche dopo la risoluzione della malattia. In assenza di IgM dosabili sono da considerarsi marcatori di immunità acquisita.

HBV DNA (Acido nucleico del virus dell'epatite B)

E' un marcatore di replicazione virale che esprime la presenza nel siero del DNA virale durante le fasi di replicazione del virus dell'epatite B. I livelli variano a seconda della fase di infezione.

ALP: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

GGT: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Bilirubina: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

INR: vedi "indagini di laboratorio di primo livello"

Elettroforesi proteine sieriche: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Indagini di laboratorio in caso di positività di HCV Ab

ALT: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

HCV RNA (Acido nucleico del virus dell'epatite C)

E' un marcatore di replicazione virale che esprime la presenza nel siero dell'RNA virale. I livelli variano a seconda della fase di infezione.

La determinazione dell'HCV RNA può essere effettuata con metodica di tipo qualitativo o di tipo quantitativo. La determinazione qualitativa dell'HCV RNA attesta il dato della sola presenza di viremia HCV, ma non dà informazioni sull'entità della replicazione del virus; il dato negativo nel sangue non esclude inoltre la possibilità che il virus si replichi in altri distretti o che sia presente in bassissime concentrazioni al di sotto dei limiti di sensibilità indicati. La determinazione quantitativa dell'HCV RNA fornisce l'entità della replicazione virale, che ha utilità clinica solo in previsione di un trattamento antivirale.

HBs Ab: vedi "Indagini di laboratorio in casi di positività di HBsAg"

HBc Ab: vedi "Indagini di laboratorio in caso di positività di HBsAg"

HAV Ab totali: vedi "Indagini di laboratorio in caso di positività di HBs Ag"

AST: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

GGT: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Indagini di laboratorio in caso di epatopatia cronica non virale

Saturazione della transferrina: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

Ferritina

La ferritina è una proteina di deposito del ferro localizzata soprattutto nel citoplasma degli epatociti e nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. La quantità totale di ferritina nell'organismo è circa 6 grammi, di cui 1 grammo costituisce la ferritina sierica, e 5 grammi le ferritine tissutali (fegato, milza, midollo osseo). La concentrazione di ferritina sierica, che è in rapporto ai depositi di ferro nell'organismo, può aumentare in corso di stati infiammatori, di neoplasie ed anche epatopatie contrassegnate da danno cellulare. Un suo cospicuo aumento si osserva nell'emocromatosi genetica e nelle porfirie.

Uroporfirine

Le porfirine sono un gruppo di pigmenti costituenti parte di emoglobina, mioglobina, citocromi ed enzimi quali catalasi e perossidasi. Si tratta di pigmenti a struttura complessa, formati da 4 anelli pirrolici al cui centro vi è un atomo metallico (ferro nell'emoglobina).

Le porfirine si riscontrano normalmente nel plasma, nelle urine e nelle feci, ed il loro metabolismo avviene nel fegato. La determinazione delle porfirine viene usualmente effettuata sulle urine, ed è fondamentale nel sospetto di porfiria, un gruppo di malattie rare per la maggior parte ereditarie, dovute ad un'alterazione dell'attività di uno degli enzimi che sintetizzano il gruppo EME nel sangue.

Ceruloplasmina

La ceruloplasmina è un'alfa-globulina di origine epatica che funziona da trasportatore del rame. Il dosaggio ha significato nella diagnosi del morbo di Wilson (degenerazione epatolenticolare), in cui la ceruloplasmina è completamente assente o notevolmente ridotta. Nel 15% dei soggetti con morbo di Wilson ed epatopatia grave i valori sono normali.

Un aumento dei valori normali di ceruloplasmina si può osservare in caso di gravidanza, ipertiroidismo, artrite reumatoide, cirrosi epatica, infiammazioni croniche, necrosi tessutale e terapia contraccettiva. Una diminuzione dei valori normali di ceruloplasmina, invece, si può osservare in caso di sindrome nefrosica, malnutrizione e nei neonati.

Ab anti-transglutaminasi

La transglutaminasi tissutale è il principale autoantigene degli anticorpi anti-endomisio, ed il suo dosaggio costituisce il primo test di screening nel sospetto di malattia celiaca.

Aptoglobina

È una glicoproteina sintetizzata dal fegato, ed ha la funzione di legare l'emoglobina nel corso di processi emolitici (emolisi intravascolare) e di impedire, entro certi limiti, la comparsa di emoglobinuria. Un incremento dei valori sierici si riscontra in caso di infezioni, neoplasie metastatizzanti, infiammazioni acute e croniche, infarto miocardio, collagenopatie, ustioni, sindrome nefrosica e linfomi, mentre una riduzione si può osservare in caso di emolisi intravascolare, di assunzione di estroprogestinici orali e di insufficienza epatica (per diminuita sintesi).

CPK (Creatinfosfochinasi)

Per CPK s'intende un gruppo di enzimi molto simili tra loro, che si trovano soprattutto nel cuore, nel cervello e nei muscoli scheletrici. Un valore di CPK molto elevato rispetto al suo valore normale indica solitamente una lesione o uno stato di stress in una o più delle aree sopraindicate (cuore, cervello, muscoli scheletrici). Oltre a lesioni o stress di cuore, cervello o muscoli scheletrici, altri fattori possono influenzare il test della CPK: un esame diagnostico di cateterismo cardiaco, iniezioni intramuscolari, traumi muscolari, operazioni chirurgiche recenti, esercizi fisici molto vigorosi e prolungati, epatite acuta

HCV Ab: vedi "Indagini di laboratorio di primo livello"

HDV Ab IgM: vedi "Indagini di laboratorio in caso di positività di HBsAg"

CMV IgM

Anticorpi di classe IgM nei confronti del citomegalovirus (CMV). Indicano infezione da CMV recentemente acquisita o riattivata. Le CMV-IgM persistono di regola per 2 – 3 mesi dopo una infezione e possono essere nuovamente riscontrabili dopo un'infezione riattivata.

EBV IgM

Classe di anticorpi (VCA, EBNA, EA) che documentano infezione recentemente acquisita da EBV.

Cupremia

Consiste nel dosaggio dei livelli di rame nel sangue.

Si riscontra un aumento dei valori in caso di infezioni acute e croniche, cirrosi biliare, emocromatosi, gravidanza, assunzione di estroprogestinici orali, leucemie, neoplasie mammarie e collagenopatie, ed una riduzione in caso di morbo di Wilson, di sindrome nefrosica e di sindrome da malassorbimento.

Cupruria

Consiste nel dosaggio dei livelli di rame nelle urine raccolte nell'arco delle 24 ore.

Un suo aumento si osserva in caso di morbo di Wilson, di artrite reumatoide, di cirrosi biliare e di sindrome nefrosica.

Alfa1-antitripsina

È una proteina sintetizzata dal fegato con attività inibitoria su alcune serin-proteasi come l'elastina. Può determinare epatopatia in caso di deficit ereditario che ne riduce la processazione epatica, condizionando un suo accumulo intracellulare ed un conseguente danno epatocitario.

INDICAZIONI CLINICHE ALL'ESECUZIONE DELL'ESAME ECOGRAFICO IN EPATOLOGIA

(stralcio tratto dalle Linee Guida approvate dalla Commissione Trisocietaria AIGO-SIED-SIGE con la collaborazione della SIUMB il 09.04.2000 riguardante la patologia epatica).

A) L'ecografia dell' addome superiore e' generalmente indicata nel sospetto clinico/biochimico di epatite acuta. E' inoltre indicata nella diagnosi differenziale delle varie forme di ittero, ed e' indicata nel monitoraggio dell'epatite acuta fulminante.

B) L'ecografia dell' addome superiore e' generalmente indicata nel sospetto di una malattia epatica cronica, ove siano presenti manifestazioni biochimiche, sierologiche o cliniche suggestive di epatopatia cronica. Gli obiettivi dell'esame ecografico sono quelli di convalidare il sospetto clinico di malattia epatica cronica e di ottenere una stadiazione della malattia ove questa sia presente.

In caso di accertata malattia epatica la ripetizione di una ecografia dell'addome superiore e' indicata nel caso di:

1. modificazione del quadro clinico o biochimico della malattia pre-esistente;
2. per valutare la risposta dell' ascite al trattamento nel follow-up di pazienti con malattia epatica cronica;
3. in associazione alla determinazione dell' Alfa-fetoproteina sierica, ogni 12 mesi nei pazienti a basso rischio, ogni sei mesi nei pazienti a medio rischio ed ogni 2-4 mesi nei soggetti ad alto rischio di sviluppare epatocarcinoma (HCC) (vedi appendice per la definizione dei fattori di rischio).

L'ecografia epatica non e' invece indicata in pazienti con alterazioni metaboliche (ipercolesterolemia, diabete, obesità, ecc) a meno che non siano presenti segni biochimici, sierologici e/o clinici di malattia epatica.

Appendice: definizione dei pazienti a rischio di sviluppare HCC:

BASSO RISCHIO: Epatite cronica

MEDIO RISCHIO: Cirrosi in stadio Child A

ALTO RISCHIO:

1. Pregressi interventi chirurgici o terapie locoregionali per HCC
2. EC o cirrosi con AFP persistentemente elevata
3. Cirrosi epatica in stadio Child B

Il follow up ecografico non e' generalmente indicato in pazienti in classe C di Child per l'assenza di prospettive terapeutiche

AZIONI PER LA PREVENZIONE DELLA DIFFUSIONE DI EPATITI VIRALI

Per i virus dell'epatite B e C la sorgente d'infezione è costituita dai soggetti affetti dalla malattia acuta ma soprattutto dai portatori cronici dei virus, ivi compresi i portatori asintomatici, la cui contagiosità permane anche in assenza di segni clinici e laboratoristici di malattia epatica.

Le principali vie di trasmissione dell'infezione da HBV e HCV sono la via parenterale e la via parenterale non apparente (quella cioè in cui la penetrazione del virus avviene attraverso lesioni difficilmente individuabili della cute e delle mucose), oltre, alla via materno-fetale e a quella sessuale.

Nei conviventi dei soggetti affetti da infezione cronica da HBV e HCV diventa quindi di fondamentale importanza instaurare misure di prevenzione dell'infezione, attraverso:

- 1) alcune norme igieniche basilari: tenere separati spazzolino da denti, rasoio, forbicine e tagliaunghie, medicare e bendare accuratamente eventuali ferite, lavare le stoviglie in lavastoviglie
- 2) praticare la vaccinazione contro l'epatite B (per i conviventi di soggetti con epatite B), per i quali la vaccinazione è offerta gratuitamente

La vaccinazione contro HBV è raccomandabile anche nei soggetti affetti da epatiti croniche non-B, soprattutto se vi sono fattori di rischio individuali (convivenza con soggetto portatore di HBV, esposizioni professionali), in quanto un'infezione intercorrente con il virus dell'epatite B (HBV) provocherebbe un ulteriore insulto epatico con possibilità di cronicizzazione anche dell'epatite B, aggravando il decorso della malattia pre-esistente. E' inoltre raccomandabile nei soggetti epatopatici effettuare la vaccinazione contro l'epatite A, per evitare il rischio di insufficienza epatica secondario ad epatite acuta che potrebbe verificarsi con il contrarsi dell'infezione.

In Italia la vaccinazione anti-HBV è obbligatoria (legge n°165 del 27 maggio 1991) per tutti i nuovi nati nel 1° anno di vita e per tutti gli adolescenti nel corso del 12° anno di vita (limitatamente ai 12 anni successivi all'entrata in vigore della legge).

Il ciclo vaccinale contro HBV si articola in tre somministrazioni intramuscolari in sede deltoidea: le prime due a distanza di un mese l'una dall'altra e la terza dopo sei mesi dalla prima. Il vaccino è prodotto utilizzando la tecnologia del DNA ricombinante; la percentuale di sieroconversione è superiore al 95% in bambini ed adulti.

Il controllo del titolo degli HBs Ab nel partner sessuale richiede secondo alcuni (in analogia con gli operatori sanitari) una progressione dell'intervallo tra le determinazioni, finalizzata a non correre rischi di trasmissione in caso di low responder, soprattutto nei casi in cui il titolo scende rapidamente sotto i 100 UI/ml. Si consigliano perciò controllo 1 mese dopo l'ultima dose, poi dopo 6 mesi, indi dopo 1 anno e poi ogni 1-5 anni a seconda del titolo degli anti-HBs .

Si consigliano richiami con singola dose se il titolo scende sotto i 100 UI/ml lentamente (5-10 anni), mentre si consiglia richiamo con dose doppia se la necessità di richiamo avviene entro pochi anni.