



7. PATOLOGIA DELL'APPARATO DIGERENTE

Esteso dalla cavità orale all'ano, l'apparato digerente è costituito da diverse sezioni anatomicamente e funzionalmente distinte. In accordo a tale suddivisione, nel capitolo sono trattate le principali condizioni patologiche a carico dell'esofago, stomaco, intestino e fegato.



Argomenti trattati. Esofagite. Malattie infiammatorie dello stomaco (gastrite acuta, gastrite cronica); ulcera peptica. Malattie dell'intestino: enterite acuta; enteriti croniche. Malattie del fegato: epatopatia alcolica (quadri patologici e clinici); epatite virale; steatoepatite non alcolica; valutazione del danno e della funzione epatica.

Esofagite

Patologia infiammatoria della mucosa esofagea: vari agenti lesivi possono danneggiare l'epitelio squamoso stratificato (alcol, acidi/alcali, bevande molto calde, fumo). Si manifesta generalmente con **odinofagia** (sensazione dolorosa alla deglutizione). L'esofagite può anche essere di natura infettiva (Herpes, Citomegalovirus, Candida), in particolare in soggetti immuno-depressi. La gravità clinica è variabile, in relazione alla tipologia e alla severità dell'evento lesivo.

Esofagite da reflusso (malattia da reflusso gastro-esofageo, GERD).

Forma più comune di esofagite, dovuta al reflusso del contenuto acido gastrico nella porzione distale dell'esofago. I sintomi più comuni sono «bruciore di stomaco» e disfagia (difficoltà a deglutire).

Patogenesi

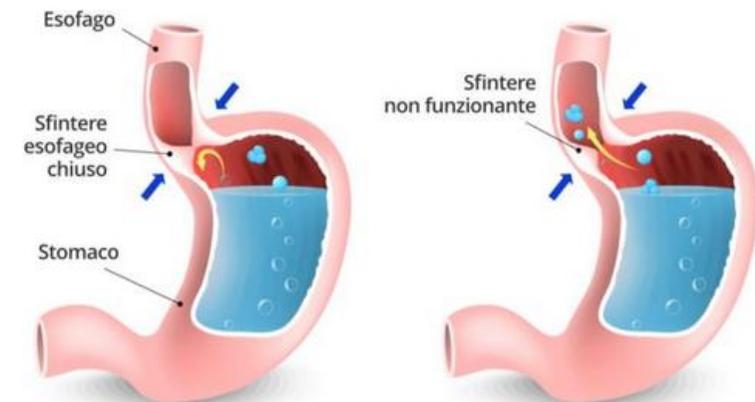
Qualunque condizione capace di diminuire il tono dello sfintere esofageo inferiore e/o aumentare la pressione addominale favorisce il reflusso: alcool, fumo, obesità, uso di antidepressivi, ritardato svuotamento gastrico, ernia iatale.

Caratteristiche patologiche

Quadro variabile a seconda della gravità: dall'iperemia, all'infiltrazione leucocitaria e all'ispessimento epiteliale per iperplasia dello strato basale.

Complicazioni

-**Esofago di Barrett** (10%). Metaplasia intestinale dell'epitelio squamoso, fattore di rischio per l'insorgenza di adenocarcinoma esofageo.



malattie infiammatorie dello stomaco

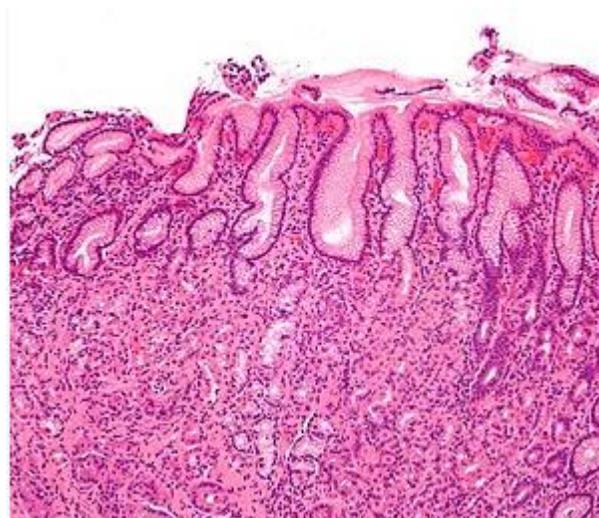
1. gastrite acuta Infiammazione acuta transitoria, asintomatica o con vari gradi di dolore epigastrico, possibile nausea e vomito; nei casi più severi (non comuni), ematemesi e melena.

patogenesi La gastrite acuta (e cronica) si determina nelle circostanze in cui i meccanismi di protezione sono alterati.

- cause**
- FANS: interferenza con i meccanismi citoprotettivi dipendenti dalle PG
 - ingestione di acidi/alcali
 - alcool

caratteristiche patologiche

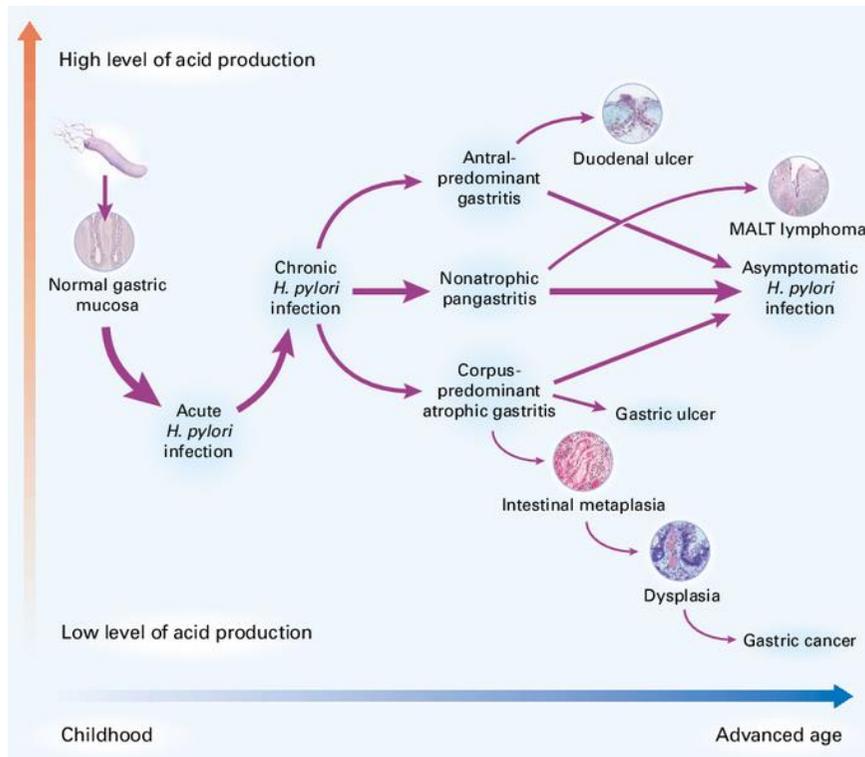
- infiammazione acuta con presenza di neutrofili a livello della membrana basale e/o a contatto con le cellule epiteliali.
- Nei casi più severi, possibile erosione dell'epitelio e lesioni emorragiche (**gastrite acuta erosivo-emorragica**).



malattie infiammatorie dello stomaco

2. gastrite cronica. Infiammazione cronica, in genere meno severa clinicamente della gastrite acuta. Esiste in due principali forme: **gastrite cronica da helicobacter pylori** (forma più comune), e **gastrite cronica atrofica** (autoimmune, < 10% dei casi).

Gastrite cronica da helicobacter pylori



patogenesi

- L'infezione da *H. Pylori* determina generalmente una gastrite antrale con iperacidità gastrica. *H. pylori* si adatta alla nicchia dello strato mucoso gastrico, e la sua virulenza dipende da:
 - **flagelli**, che conferiscono motilità.
 - **ureasi**, che producendo ammoniaca dall'urea innalza il pH attorno ai microrganismi proteggendoli dall'acidità gastrica.
 - **adesine**, molecole di adesione alle cellule epiteliali.
 - **tossine**, ad es. CagA (forse implicata nella patogenesi dell'ulcera).

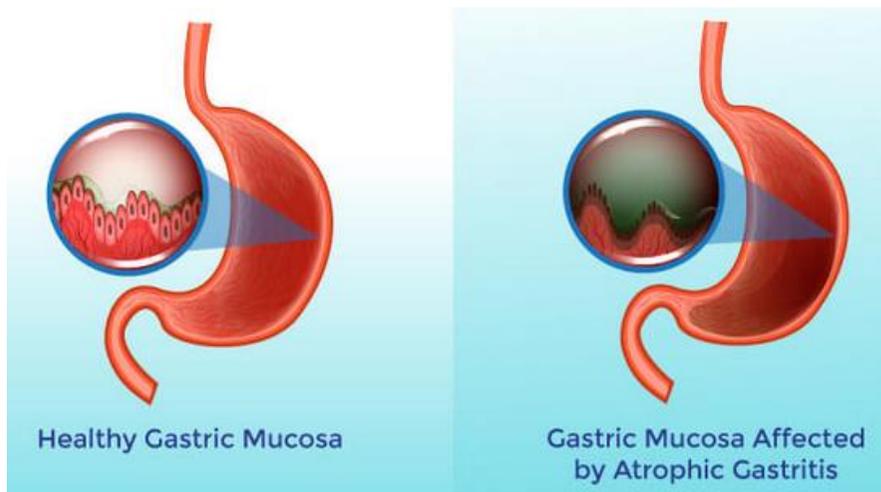
caratteristiche patologiche

- I batteri sono concentrati all'interno dello strato di muco.
- La reazione infiammatoria è testimoniata da neutrofili nella lamina propria, alcuni a localizzazione intraepiteliale.
- Plasmacellule, linfociti e macrofagi sono presenti in gran numero.

L'infezione da *H. pylori* è contratta generalmente nell'infanzia, e in fase acuta è raramente diagnosticata. L'infezione cronica è molto comune, asintomatica nell'80-90% dei casi. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili, e dipendono sia da fattori batterici sia da fattori dell'ospite. I soggetti con più alta secrezione acida possono sviluppare una gastrite nella regione antrale (condizione predisponente all'ulcera duodenale), mentre i soggetti con ridotta secrezione acida sviluppano la gastrite nel corpo dello stomaco. Tale condizione predispone all'ulcera gastrica, e può avviare una sequenza patogenetica che, raramente, può condurre al carcinoma gastrico. L'infezione da *H. pylori* induce la formazione di tessuto linfoide reattivo associato alla mucosa: anche in questo caso, raramente, il processo patologico può condurre alla formazione di un linfoma maligno.

2.2 gastrite cronica atrofica

- Infiammazione cronica su base autoimmunitaria (in genere risparmia la regione antrale).
- Caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-cellule parietali e anti-FI nel siero e nella secrezione gastrica, è diagnosticata in genere intorno a 60 anni spesso in associazione ad altre malattie autoimmuni (tiroidite, diabete tipo 1, morbo di Graves).



Nella gastrite cronica atrofica si determina una graduale perdita delle cellule che costituiscono la mucosa gastrica, progressivamente sostituita da tessuto fibroso.

patogenesi

- La perdita delle cellule parietali comporta una ridotta produzione di acido e di FI.
- La ridotta secrezione acida determina iperproduzione di gastrina (iperplasia delle cellule G antrali, e la deficienza di FI conduce all'anemia megaloblastica (a. pernicioso). Un eventuale interessamento delle cellule principali determina una ridotta produzione di pepsinogeno.

caratteristiche patologiche

- Danno diffuso della mucosa del fondo e del corpo dello stomaco.
- Infiltrato infiammatorio composto principalmente da linfociti, plasmacellule e macrofagi.
- fibrosi

3. Ulcera peptica (gastrica e duodenale) Condizione associata all'infezione da H. Pylori e all'uso di FANS (quest'ultima causa con frequenza crescente per la diffusione dell'uso di aspirina a basse dosi nella popolazione anziana).

patogenesi

- Lo squilibrio fra meccanismi di difesa della mucosa e fattori aggressivi responsabile della gastrite cronica è anche responsabile dell'ulcera peptica.
- L'iperacidità gastrica ha un ruolo fondamentale, e può essere sostenuta da H. Pylori, iperplasia delle cellule parietali, eccessiva risposta secretoria.

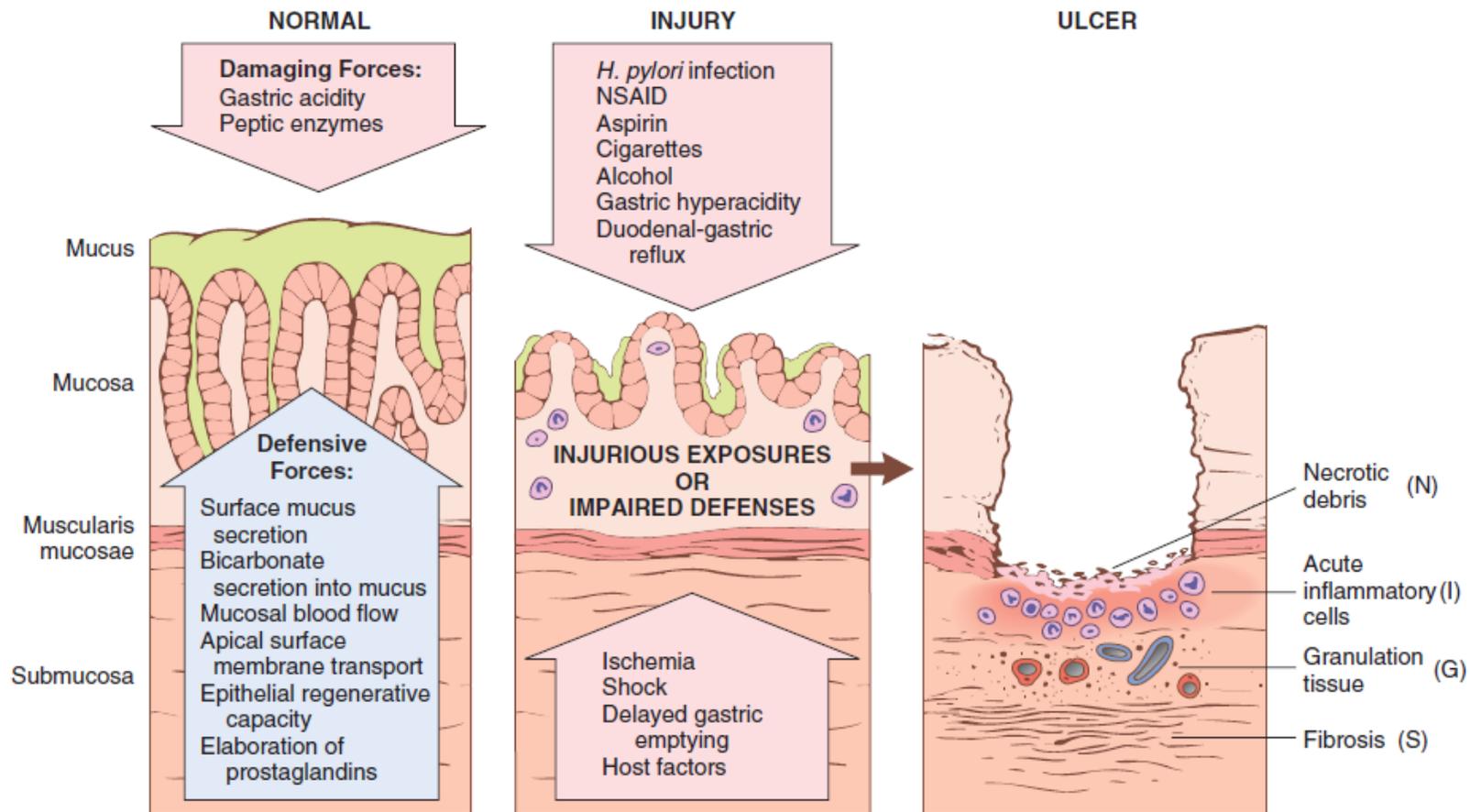
caratteristiche patologiche

- Lesioni con perdita di sostanza, in genere solitarie, rotonde o ovali, di dimensioni varie fino a 1,5-2 cm, e di variabile profondità nello spessore della parete dell'organo interessato.
- Più frequenti (4x) a livello duodenale (parete anteriore, in prossimità del piloro) che nello stomaco (dove sono generalmente situate al confine fra corpo e antro).
- Alla base dell'ulcera, il tessuto appare liscio e pulito (digestione dell'essudato); all'esame istologico si riconosce tessuto di granulazione molto vascolarizzato.

caratteristiche cliniche

- In soggetti in genere di mezza età con gastrite cronica, le lesioni ulcerose, croniche e ricorrenti, si presentano con
 - dolore/bruciore epigastrico
 - con le complicazioni dell'emorragia manifesta (ematemesi e melena), dell'anemia da carenza di ferro, o della perforazione (emergenza chirurgica).
- Nell'ulcera duodenale, il dolore insorge generalmente 2-3 h dopo i pasti, peggiora di notte, ed è calmato dall'ingestione di alcali o di cibo. Nell'ulcera gastrica, il dolore insorge in coincidenza con i pasti.





Nell'ulcera peptica, una varia combinazione di eventi che (i) riducono l'efficacia dei sistemi di protezione della mucosa gastroduodenale e/o (ii) aumentano l'azione aggressiva dei succhi gastrici sono alla base della patogenesi. A destra, schema rappresentativo di un'ulcera peptica non perforata, con segni di necrosi (N), infiammazione (I), tessuto di granulazione (G), e fibrosi cicatriziale (S).

Enteriti (gastroenteriti)

- Patologie a severità clinica variabile (da semplice disturbo a condizioni con decorso gravissimo), principalmente caratterizzate da diarrea, e/o dissenteria (feci muco-sanguinolente e purulente), vomito, febbre, e altri sintomi generali (cefalea, malessere...).
- Responsabili di ca. il 50% dei decessi di bambini <5 anni nei paesi poveri (la gravità del quadro dipende dall'entità della perdita di fluidi ed elettroliti).

GE acute virali: infezioni per via oro-fecale da Rotavirus, Norwalk virus, responsabili di *diarrea osmotica*.

GE acute batteriche

- **da tossine preformate:** enterotossina (*S. aureus*), neurotossine (*C. botulinum*)
- **da batteri non invasivi** (*E. Coli*, *V. Cholerae*): produzione locale di enterotossine (polipeptidi che alterano la trasduzione del segnale e attivano la secrezione di elettroliti). Responsabili di *diarrea secretiva*.
- **da batteri invasivi** (*salmonella*, *shigella*): danno citotossico della mucosa. Responsabili di *diarrea infiammatoria*.

DIARREA: Aumento della frequenza di emissione di feci di ridotta consistenza/liquide rispetto alle normali abitudini.

Classificazione clinica: diarrea acuta (< 7 gg), persistente (> 14 gg), cronica (> 1 m).

Classificazione patogenetica

- 1. Diarrea osmotica:** si verifica dopo ingestione di cibo, per presenza di soluti osmoticamente attivi (malassorbimento di carboidrati, deficit di lattasi, uso di lassativi o di antiacidi contenenti magnesio).
- 2. Diarrea secretiva:** presente anche a digiuno; sostanze endogene o esogene (batteri produttori di tossine non citotossiche come ad es. *E. Coli*, *V. Cholerae*) si legano a recettori degli enterociti, e attivano diverse vie di trasduzione del segnale, con attivazione di proteine di trasporto che aumentano la permeabilità al Cl (sezione apicale) e al K (sezione basolaterale). La secrezione di Cl richiama Na, HCO₃ e H₂O, con possibile disidratazione e acidosi.
- 3. Diarrea infiammatoria:** necrosi della mucosa, e essudato infiammatorio (cause infettive, reazioni di ipersensibilità, malattie autoimmuni).

Enteriti croniche: morbo di Crohn

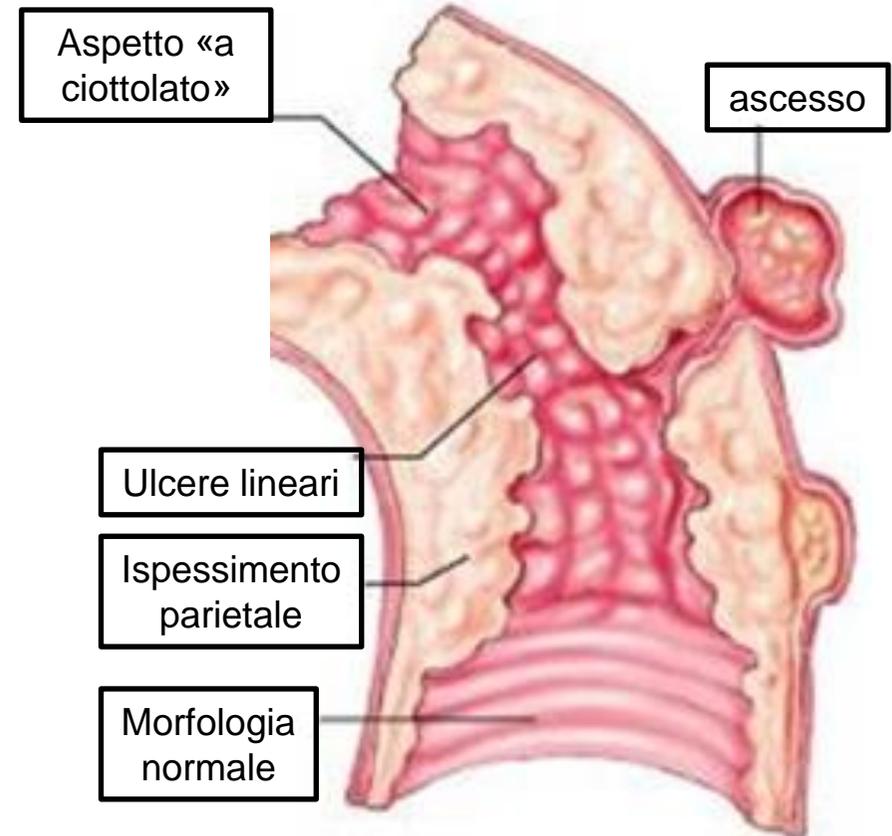
Il **morbo di Crohn** è una patologia infiammatoria cronica che può interessare qualsiasi tratto del canale GE, dalla bocca all'ano. Le localizzazioni più frequenti sono tuttavia a livello dell'ileo distale (30%), ileo e colon (50%), solo colon (20%). Le localizzazioni alte sono rare, generalmente in associazione a quelle più comuni.

Caratteristiche patologiche

Infiammazione cronica granulomatosa ulcero-costrittiva, che interessa la parete intestinale a tutto spessore, restringe il lume, e può interessare anche il mesentere e i linfonodi regionali. Tipicamente, le lesioni sono «a salto», cioè intervallate da tessuto sano.

Sono presenti ulcerazioni serpiginose (aspetto a ciottolato), formazioni granulomatose e ascessuali.

Caratteristiche cliniche. Nella maggior parte dei casi, la malattia si manifesta a 40-50 anni, con sintomatologia eterogenea sia per la varia localizzazione delle lesioni sia per le caratteristiche patologiche: dolore addominale e diarrea, febbre, perdita di peso; se prevale la stenosi, crisi dolorose ricorrenti da occlusione).



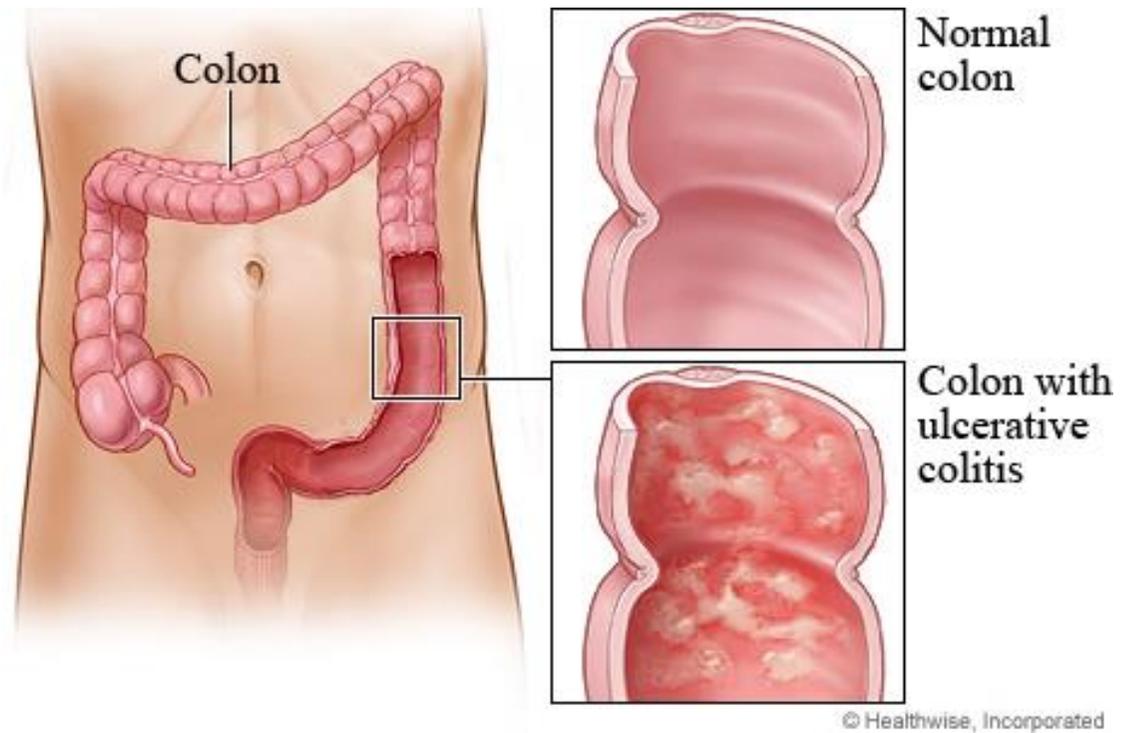
Enteriti croniche: Rettocolite ulcerosa

Inflammatione cronica inizialmente localizzata al retto, si estende in modo retrogrado alle altre porzioni del colon, risparmiando il tenue. L'inflammatione interessa solo la mucosa e la sottomucosa, e si estende in modo continuo.

Caratteristiche patologiche

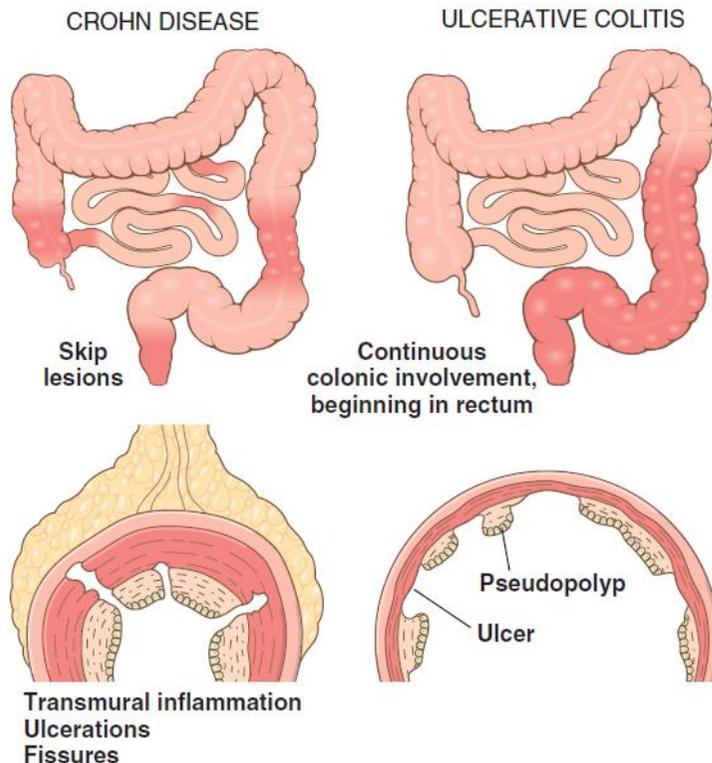
La mucosa è friabile e iperemica, con ampie ulcerazioni e zone di rigenerazione che sporgono nel lume (pseudopolipi). Non c'è ispessimento della parete (con riduzione del lume), anche se il processo infiammatorio può alterare la muscolaris mucosae e portare alla dilatazione del colon. In fase avanzata, si può determinare atrofia della mucosa.

Caratteristiche cliniche: si presenta con diarrea con muco e sangue e dolori addominali. La sintomatologia può durare a lungo (da giorni a mesi), e può ripresentarsi negli anni successivi.



Eziologia e patogenesi

morbo di Crohn e colite ulcerosa a confronto



Il morbo di Crohn e la rettocolite ulcerosa sono considerate forme principali di un'unica entità nosologica, denominata «**malattia infiammatoria cronica intestinale**», verosimilmente multifattoriale.

fattori genetici

- familiarità, più rilevante nel m. di Crohn.
- varianti genetiche associate ad una ridotta efficacia della via NFκB provocherebbero una risposta inadeguata a microbi intraluminali, che con maggiore facilità penetrano nella lamina propria innescando una risposta infiammatoria.
- alterazioni dei meccanismi antimicrobici autofagia-dipendenti.

sistema immunitario

- Il m. di Crohn è associato ad una risposta TH1 e TH17, mentre nella colite ulcerosa avrebbe maggiore rilievo la risposta TH2.
- I meccanismi molecolari associati sono attivamente studiati, soprattutto considerando che le terapie più efficaci comprendono agenti immunosoppressivi e immunomodulatori.

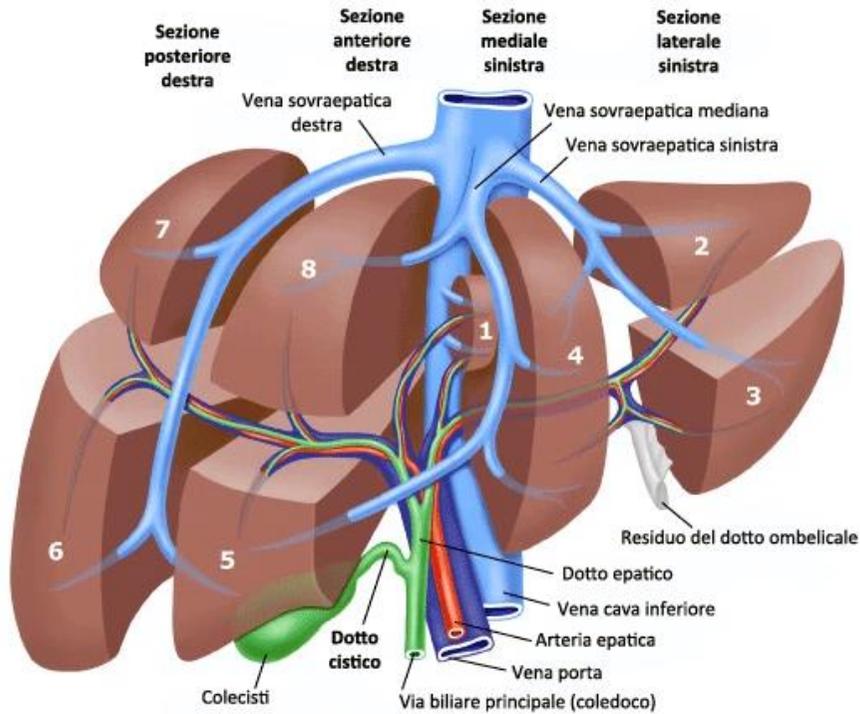
difetti epiteliali

- M. di Crohn è caratterizzato da difetti nelle giunzioni strette, e da anomalie nei componenti dei granuli delle cellule di Paneth (peptidi antimicrobici).

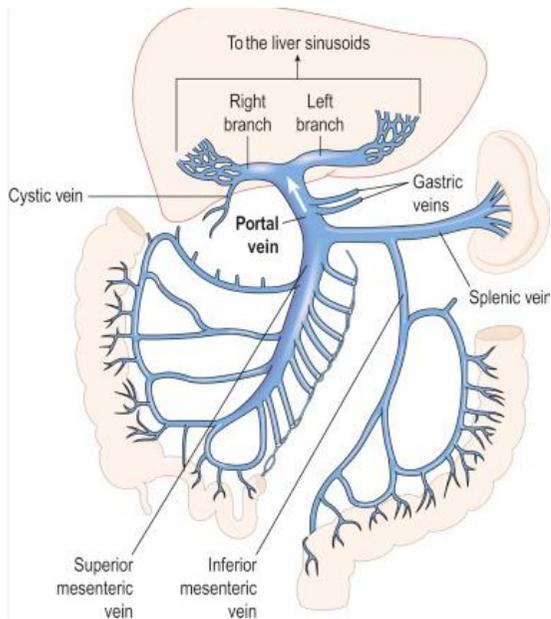
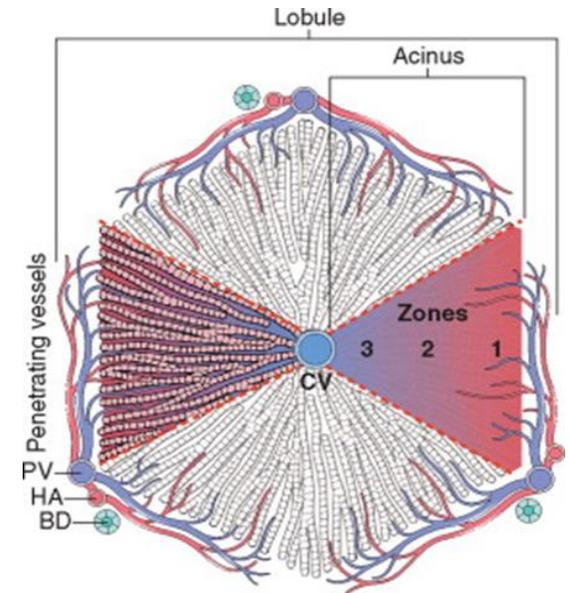
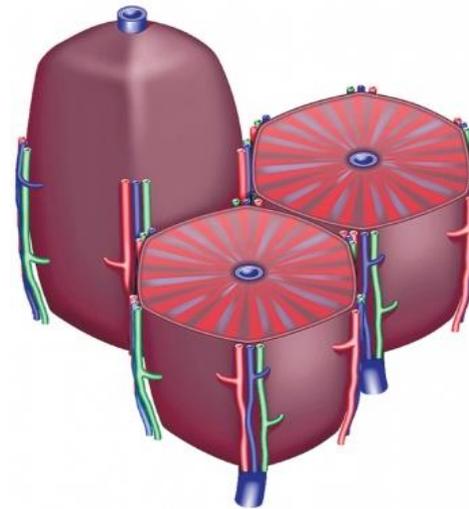
microbiota

- I microrganismi rappresentano il 50% circa della massa fecale presente nel colon. Le specie presenti hanno una significativa variazione interindividuale dipendente anche dalla dieta e dalle condizioni di salute. Il ruolo del microbiota è ancora incerto, ma alcuni antibiotici hanno efficacia terapeutica, suggerendo un ruolo patogenetico associato alla composizione del microbiota.

Fegato: visione d'insieme, sistema portale, lobuli e acini epatici



Lobuli e acini epatici (unità anatomico-funzionale del fegato)

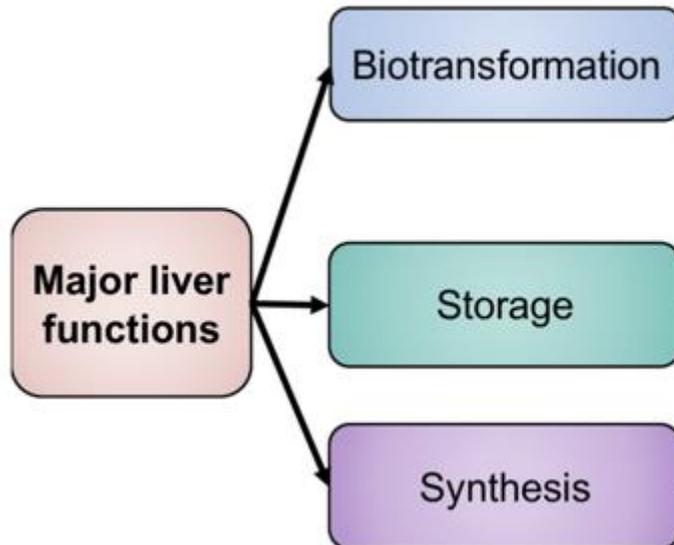


Lobulo epatico

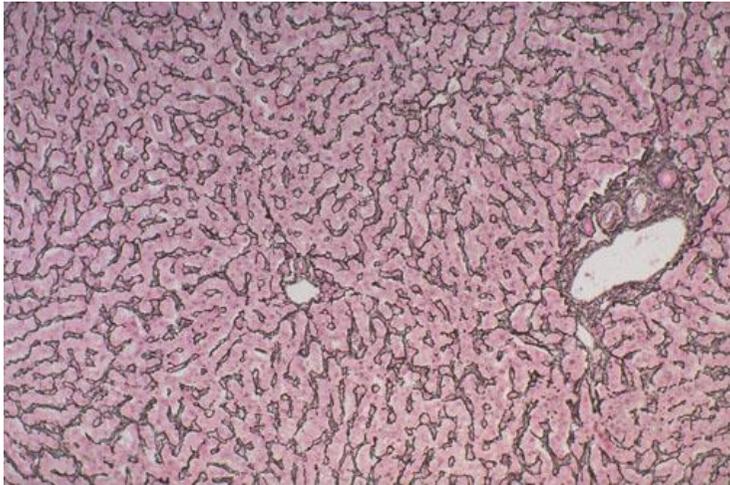
La vena centrolobulare al centro e i rami portali alla periferia identificano rispettivamente una regione centrolobulare e una regione periportale.

Acino epatico: in base alla vicinanza ai vasi sanguigni, si distinguono le zone 1-3. CV, vena centrolobulare; PV, vena porta; BD, dotto biliare; HA, arteria epatica.

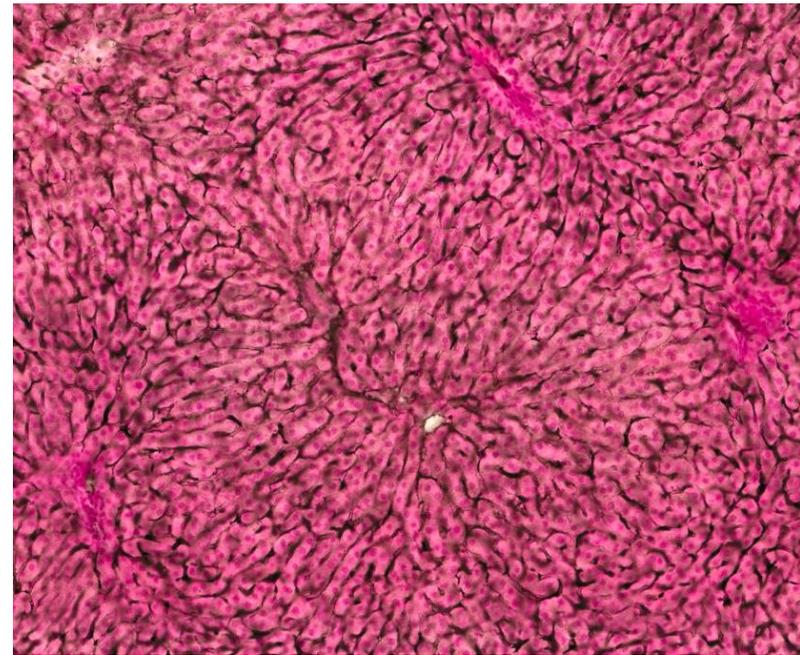
Funzioni del fegato



- **Metabolismo dei carboidrati:** gluconeogenesi, glicogenesi, glicogenolisi
- **Metabolismo proteico:** sintesi di albumina, altre proteine plasmatiche, e lipoproteine
- **Metabolismo lipidico:** sintesi di colesterolo, produzione di trigliceridi
- **Degradazione di Hb, metabolismo della bilirubina**
- **Produzione e secrezione di bile**
- **Catabolismo di insulina e altri ormoni**
- **Conversione di NH₃ a urea**
- **Deposito di glicogeno, vit. B12, Fe, Cu**
- **Metabolismo di tossine e di farmaci**
- **Funzioni immunologiche**

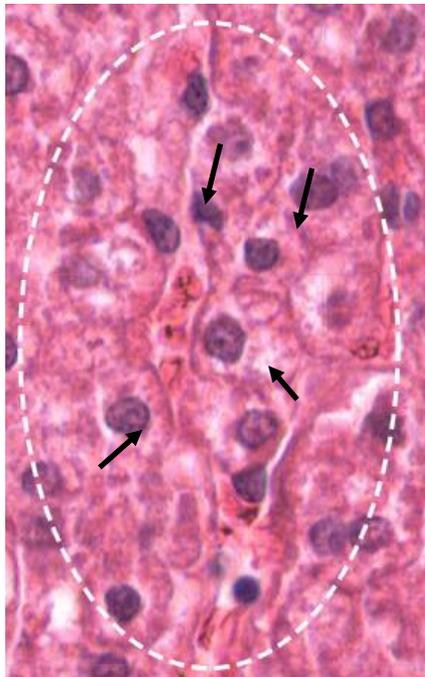


Normal liver at medium magnification, reticulin stain.



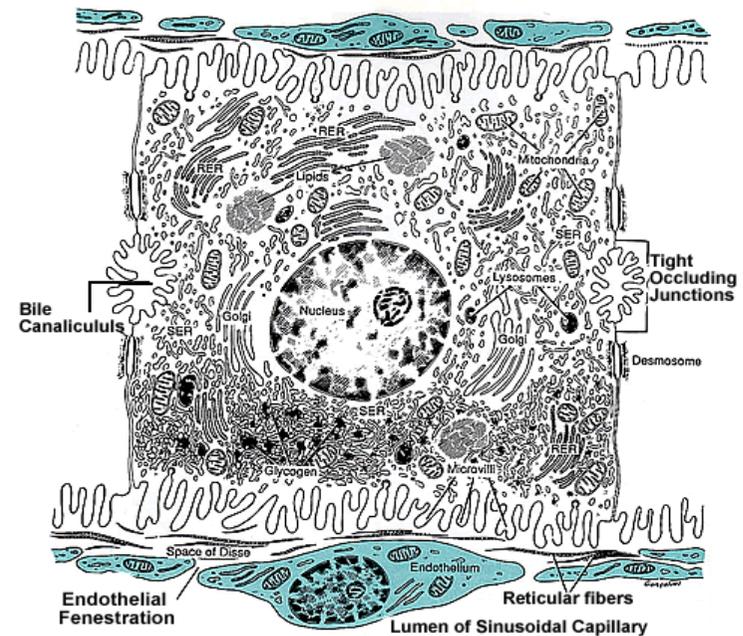
Sinusoidi epatici (china)

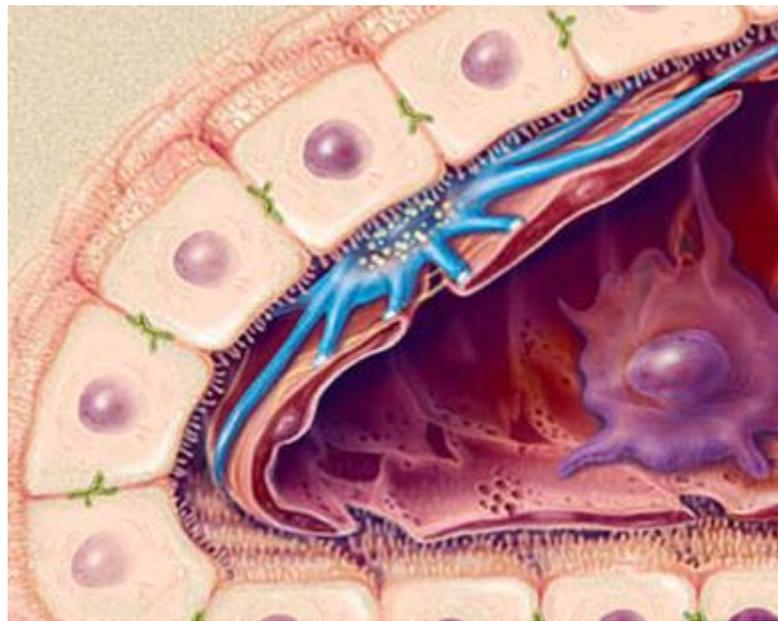
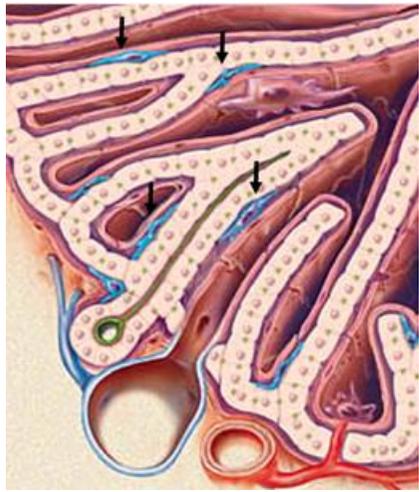
<https://www.histologyguide.com/slideview>



Epatociti (frecce) attorno a un sinusoido contenente globuli rossi

<https://www.histologyguide.com/slideview>

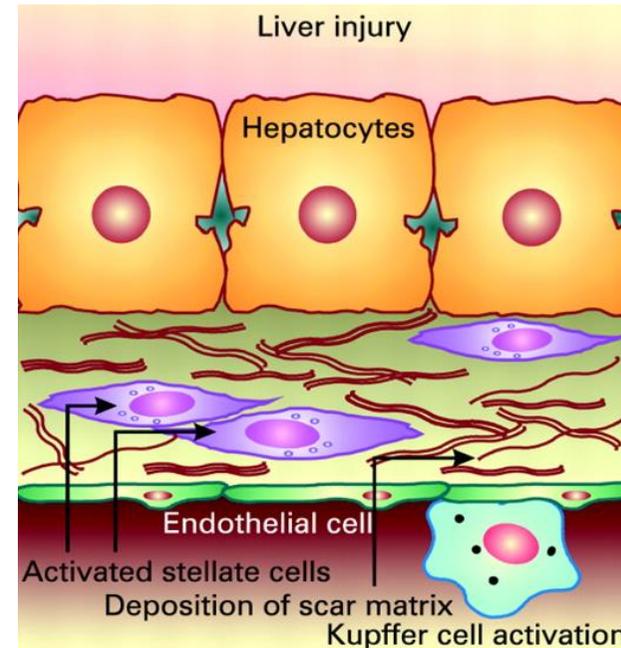
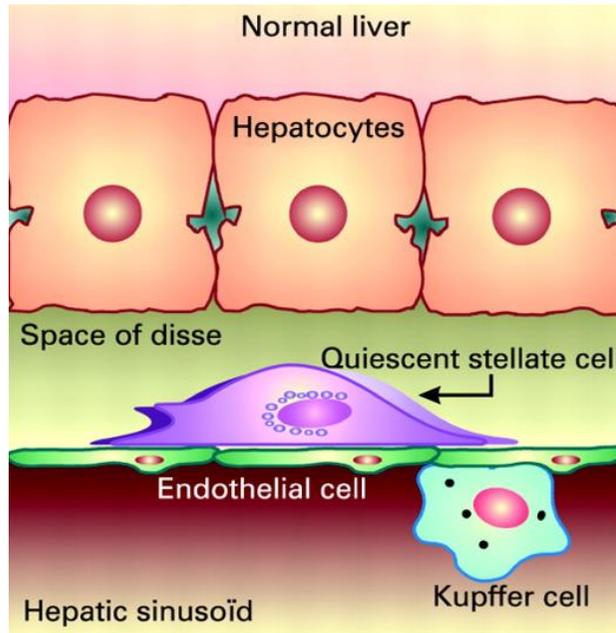




Cellule stellate

- derivazione mesenchimale, 5-8% del numero totale delle cellule del fegato
- depositi citoplasmatici di vit. A
- APC "residenti" nel fegato, presentano antigeni lipidici a cellule NKT stimolandone la proliferazione.
- in caso di danno epatico, nelle cellule stellate diminuisce il contenuto di vit. A, e le cellule si attivano in senso miofibroblastico: proliferazione, motilità, chemiotassi, sintesi proteica e produzione di collagene, deposizione di ECM.

La risposta del fegato al danno



Epatopatie: aspetti epidemiologici



- La **cirrosi epatica** e l'**epatocarcinoma** rappresentano i quadri finali delle epatopatie, e sono perciò indicativi della mortalità associata alle patologie del fegato.
- L'impatto complessivo delle epatopatie può essere valutato sulla base dell'incidenza (n. nuovi casi/anno) e della prevalenza (n. casi/popolazione generale) della **cirrosi** e dell'**epatocarcinoma**.

Cause più importanti di cirrosi e di epatocarcinoma in Europa

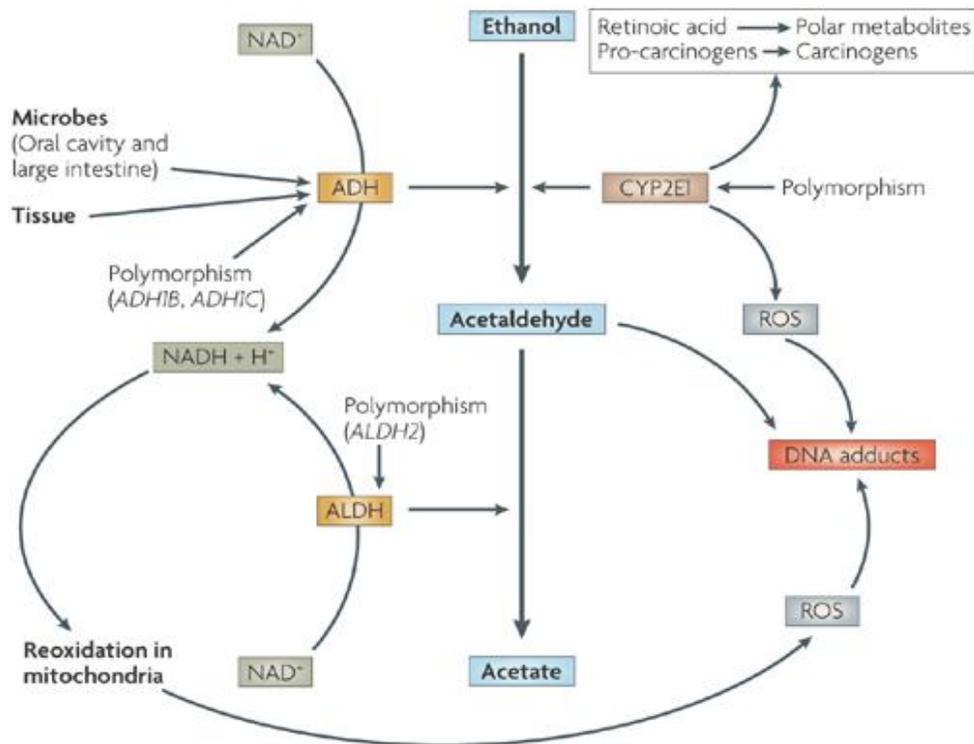
- **eccessivo consumo di alcool**
- **epatite B**
- **epatite C**
- **Steatoepatite non alcolica (NASH): steatosi e infiammazione cronica nel quadro delle alterazioni metaboliche legate al sovrappeso e all'obesità. Se non controllata, la NASH progredisce verso la fibrosi-cirrosi.**

EPATOPATIA ALCOLICA



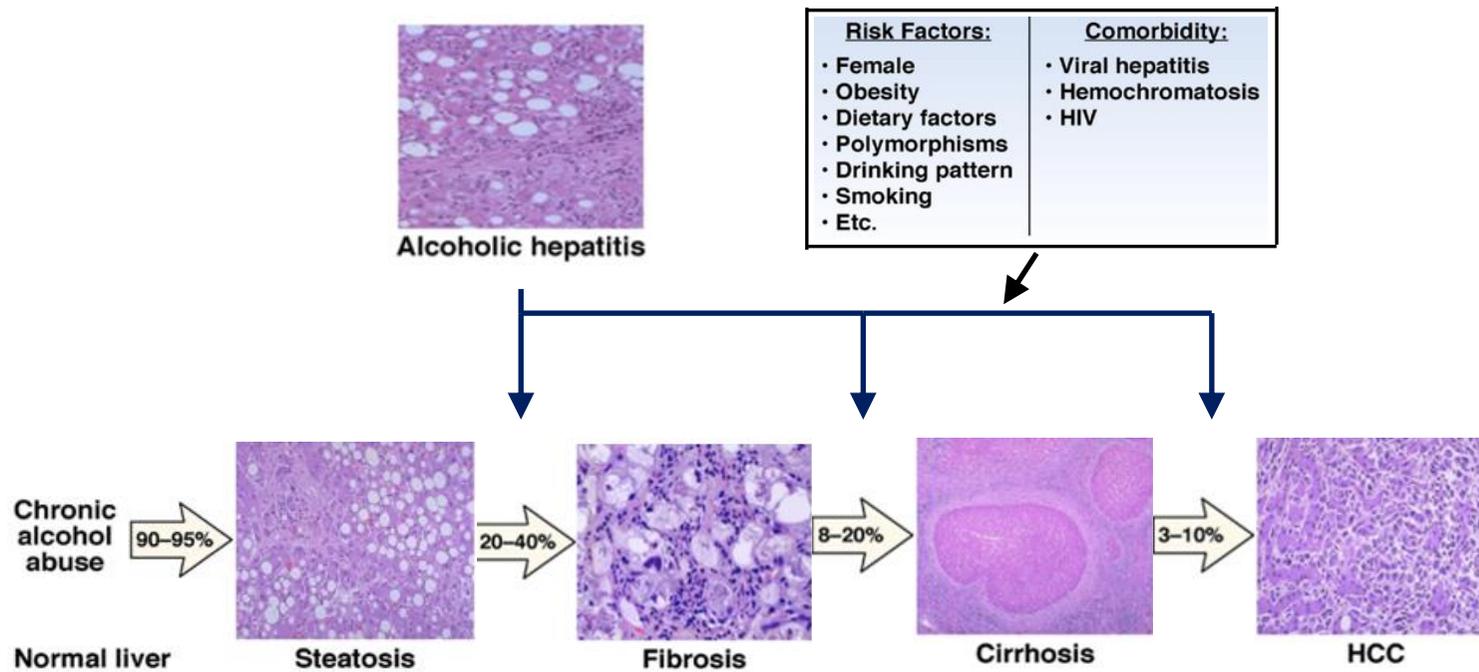
- Il rischio di malattia d'organo alcool-correlata esiste per qualsiasi livello di consumo, ed aumenta progressivamente con la quantità di alcool consumata.
- Consumi a maggior rischio (in condizioni ottimali di salute) rispettivamente per il sesso femminile e maschile : **> 20 e > 40 grammi/giorno**, corrispondenti a 1-2 e 2-3 UA, rispettivamente per il sesso femminile e maschile.

1 Unità Alcolica (UA) = 12 grammi di alcool puro (ca 125 mL di vino a 12 gradi, 330 mL di birra, o 40 mL di superalcolici).



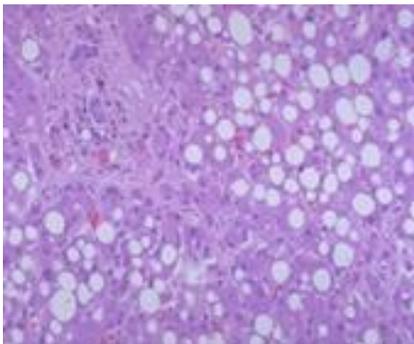
Metabolismo epatico dell'etanolo. L'alcool è metabolizzato principalmente nel citosol dall'alcool-deidrogenasi (ADH), con produzione di **acetaldeide**. In condizioni sia di alti livelli di consumo sia di abuso cronico, l'enzima cytochrome P450 IIE1 (CYP2E1) del reticolo endoplasmatico concorre alla produzione di acetaldeide (la reazione mediata dalla catalasi nei perossisomi è ritenuta di minore rilevanza). A livello mitocondriale, l'acetaldeide è metabolizzata ad **acetato** dall'acetaldeide deidrogenasi (ALDH2). Si noti che (i) il metabolismo dell'alcool determina la formazione di NADH e che l'**aumento del rapporto NADH/NAD+** altera lo status redox degli epatociti; (ii) sia l'attività di CYP2E1 sia la riossidazione di NADH nella catena di trasporto elettronico mitocondriale determinano la formazione di **ROS**.

Epatopatia alcolica: processo e quadri patologici.



Si noti come i diversi fattori di rischio e di comorbidità, assieme all'epatite alcolica, contribuiscano alla progressione del processo patologico.

Epatopatia alcolica: quadri clinico-patologici di steatosi epatica, epatite alcolica, fibrosi, e cirrosi alcolica



steatosi epatica

Caratteristiche patologiche

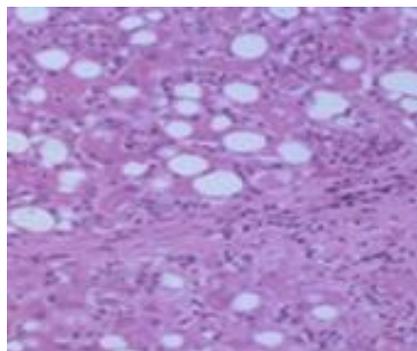
- Epatomegalia
- Gli epatociti (inizialmente nella zona centro-lobulare) contengono una singola goccia di grasso che schiaccia il nucleo alla periferia.

Patogenesi

- Disfunzione epatocitaria, dovuta all'azione dei metaboliti dell'etanolo su vari processi metabolici.
- In particolare, riduzione della beta-ossidazione e aumento della sintesi di acidi grassi.

Quadro clinico ed evoluzione

- Condizione generalmente associata ad abuso cronico, ma possibile anche dopo un singolo episodio di abuso
- Manifestazioni cliniche assenti o molto modeste
- Condizione reversibile.



epatite alcolica

Caratteristiche patologiche

- Epatomegalia (dolorosa)
- Presenza di steatosi, necrosi epatocitaria, infiltrazione di leucociti, e fibrosi (prevalentemente centro-lobulare).
- Segni laboratoristici di danno epatocitario

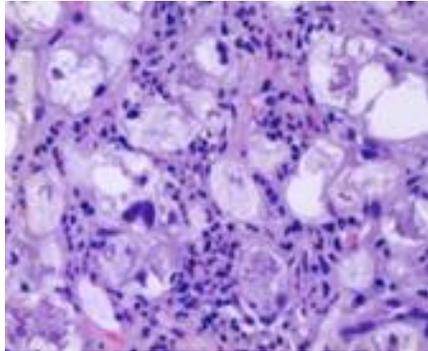
Patogenesi

- Processo infiammatorio associato alla necrosi epatocitaria
- Attivazione della risposta innata (rilascio di mediatori infiammatori da parte di epatociti, cellule di Kupffer, e cellule stellate) e adattativa (attivazione T e B da parte di neo-antigeni derivanti dall'interazione dei metaboliti dell'alcol e delle ROS con proteine cellulari).
- La presenza di fibrosi indica la cronicizzazione del processo.

Quadro clinico ed evoluzione

- Vari segni clinici (malessere, anoressia, nausea e vomito, febbre, e ittero) di variabile severità.
- Condizione reversibile (astinenza totale), ma statisticamente associata a episodi ripetuti di insufficienza epatica (mortalità, 20%) e all'evoluzione in cirrosi (30% dei casi).

Epatopatia alcolica: quadri clinico-patologici di steatosi epatica, epatite alcolica, fibrosi, e cirrosi alcolica



Fibrosi epatica

Caratteristiche patologiche

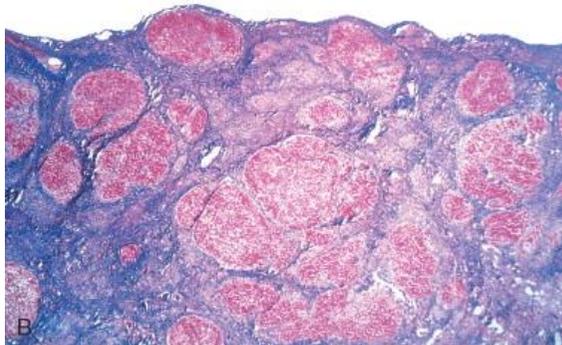
- Aumento eccessivo della componente fibrosa del tessuto epatico

Patogenesi

- Attivazione delle cellule stellate e deposizione di collagene
- L'attivazione è legata alla presenza di molteplici mediatori infiammatori derivanti da epatociti, dalle cellule di Kupffer, e dalle cellule dell'immunità adattativa.

Quadro clinico ed evoluzione

- Sintomatologia assente
- può determinare ipertensione portale
- Può evolvere a cirrosi epatica



Cirrosi alcolica/epatocarcinoma

Caratteristiche patologiche

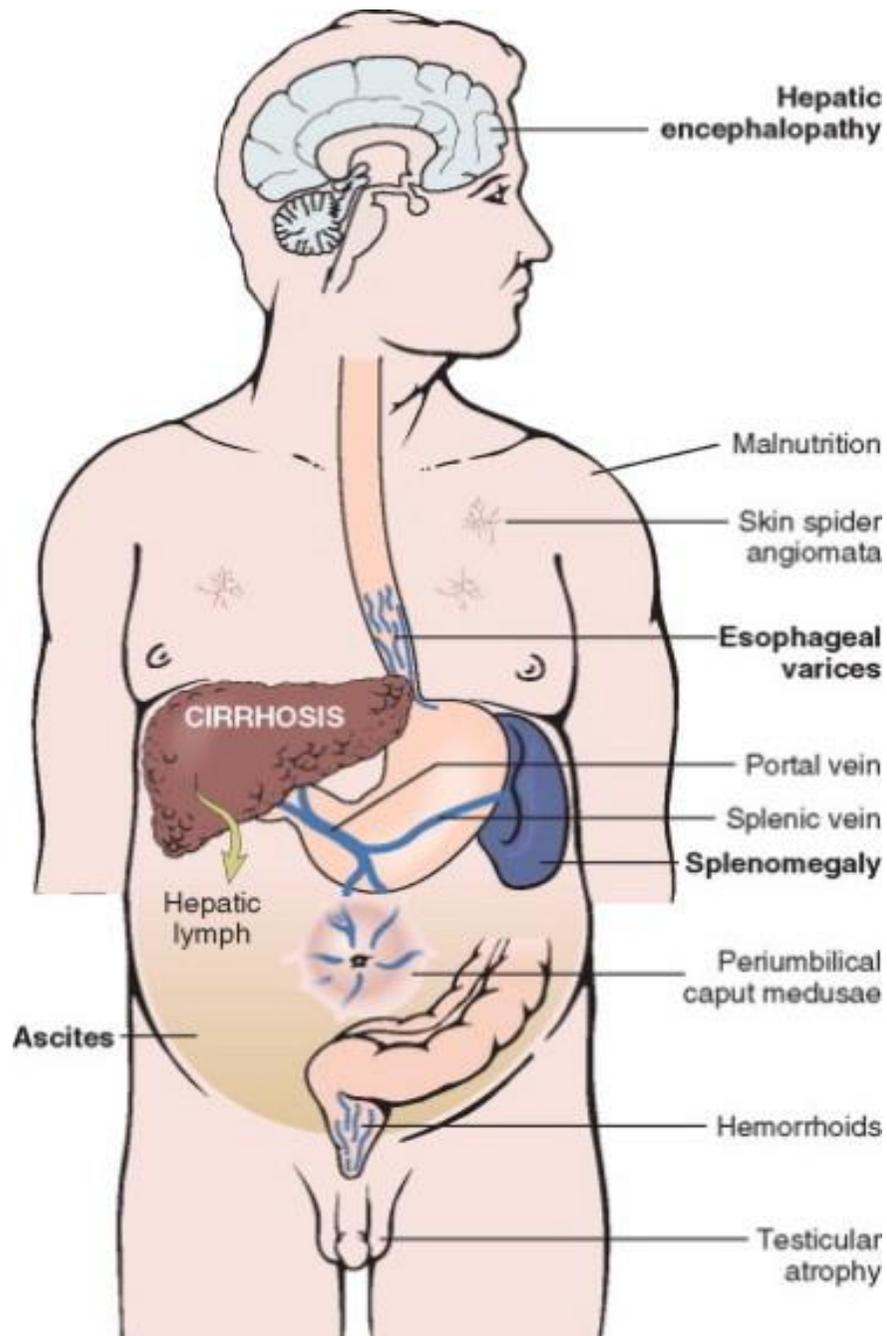
- Rimpicciolimento dell'organo, con fibrosi diffusa e presenza di noduli rigenerativi.
- La diffusa nodularità (anche superficiale) riflette i processi della rigenerazione nodulare e della fibrosi. Alcuni noduli appaiono verdastri a seguito della stasi biliare. La massa di un carcinoma epatocellulare protrude al bordo del lobo destro (A).
- noduli rigenerativi di varia grandezza in un quadro di fibrosi diffusa a tutto il parenchima (B).

Patogenesi

- Progressione del processo patologico

Quadro clinico ed evoluzione

- Insufficienza epatica cronica con ipertensione portale



Quadro clinico della cirrosi epatica con ipertensione portale: insufficienza epatica cronica e ipertensione portale.

- **Encefalopatia epatica**
- **Ascite, con splenomegalia e ipertensione portale**
- **Varici (esofagee, periombelicali, emorroidarie)**
- **Alterazioni ormonali (ipogonadismo): nella donna, amenorrea e sterilità**
- **Malnutrizione**

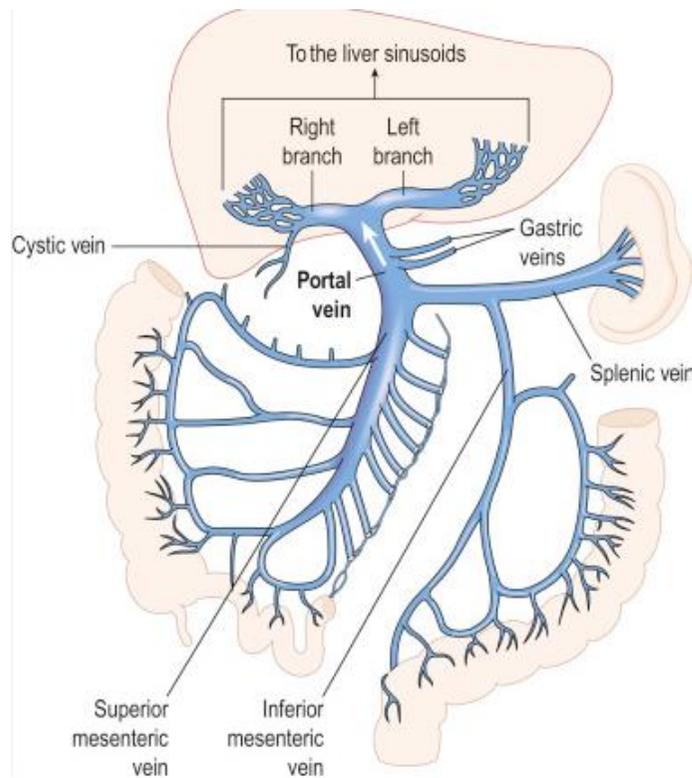
Sintomi iniziali (generici):

Nausea
 Perdita dell'appetito
 Affaticamento
 Diarrea

Sintomi in fase più avanzata

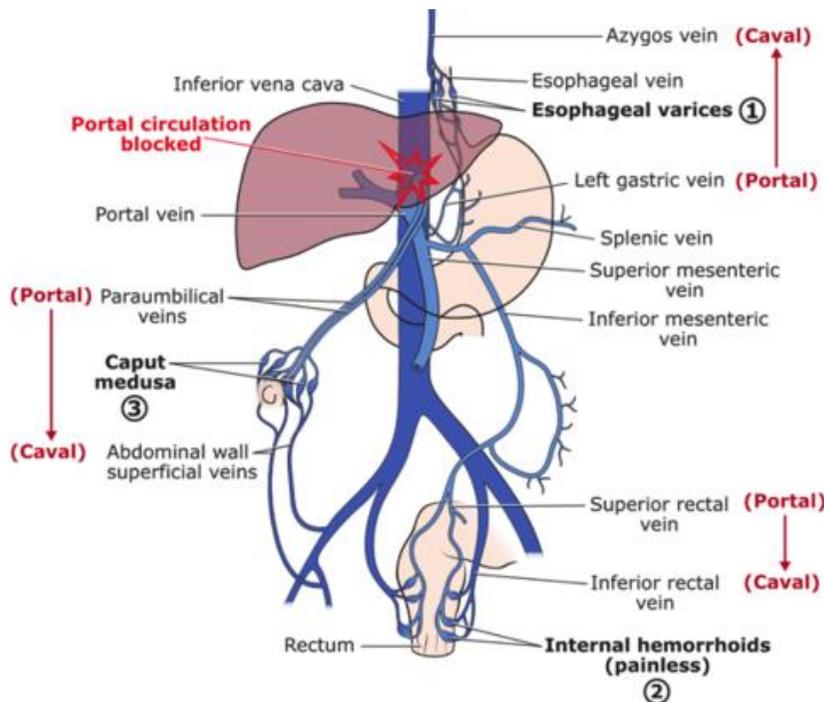
Ittero
 Emorragie
 Addome rigonfio (ascite)
 Disorientamento/confusione
 Sonnolenza
 Coma

Il sistema portale e le anastomosi porto-cavali



Il sangue refluo proveniente dal tratto gastrointestinale e dalla milza è avviato al **sistema portale**. La **vena porta** si forma alla confluenza della vena splenica e della vena mesenterica superiore (la vena mesenterica inferiore confluisce nella vena splenica), ed entra nel fegato distribuendosi ai segmenti epatici.

va



In condizioni di ostacolo del passaggio di sangue attraverso il fegato, si può determinare ipertensione portale.

Una delle conseguenze dell'ipertensione portale è che il sangue portale si scarica nel sistema venoso periferico attraverso distinte **anastomosi porto-cavali**:

- (1) Esofagee
- (2) Rettali (emorroidarie)
- (3) Paraombelicali (caput medusae)
- (4) Lombo-renali (non mostrate)

Epatite virale e virus epatitici

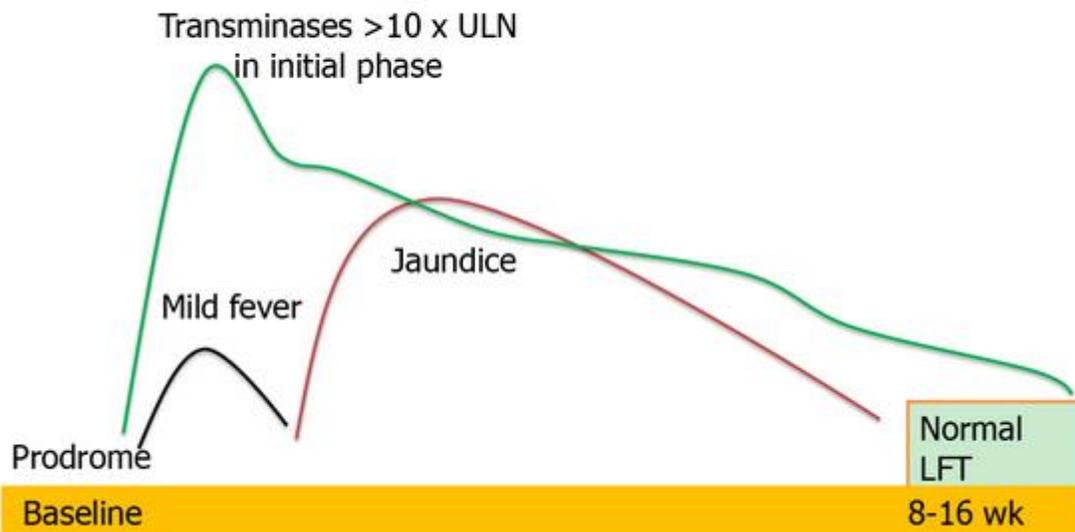
	Epatite A	Epatite B	Epatite C	Epatite D	Epatite E
virus	HAV (RNA)	HBV (DNA)	HCV (RNA)	HDV (RNA) virus difettivo, richiede HBV per la sua replicazione	HEV (RNA)
trasmissione	Orofecale	Parenterale, sessuale, perinatale	Parenterale	Parenterale	Orofecale
incubazione (settimane)	2-6	2-26	4-26	come HBV	4-5
cronicizzazione (frequenza)	mai	5-10%	>80%	10% (coinfezione); >90% superinfezione	In pazienti immunocompromessi
necrosi epatocitaria massiva	Possibile/rara	Possibile/rara		Possibile/rara	Possibile/rara (gravidanza)

L'epatite virale può svilupparsi in vari quadri clinici

- **infezione acuta asintomatica**
- **Infezione acuta sintomatica con/senza ittero** (incubazione → fase pre-itterica → fase itterica → convalescenza)
- **Necrosi epatocitaria massiva e insufficienza epatica acuta**
- **Epatite cronica con/senza progressione in cirrosi**: astenia (non sempre presente), e alterazioni laboratoristiche (vedi) per un periodo > 6 mesi.

Epatite virale acuta sintomatica (andamento clinico)

Fever subsides followed by jaundice



DOI: 10.4254/wjh.v14.i5.944 Copyright ©The Author(s) 2022.

ULN, Upper Limit Normal; LFT, Liver function test

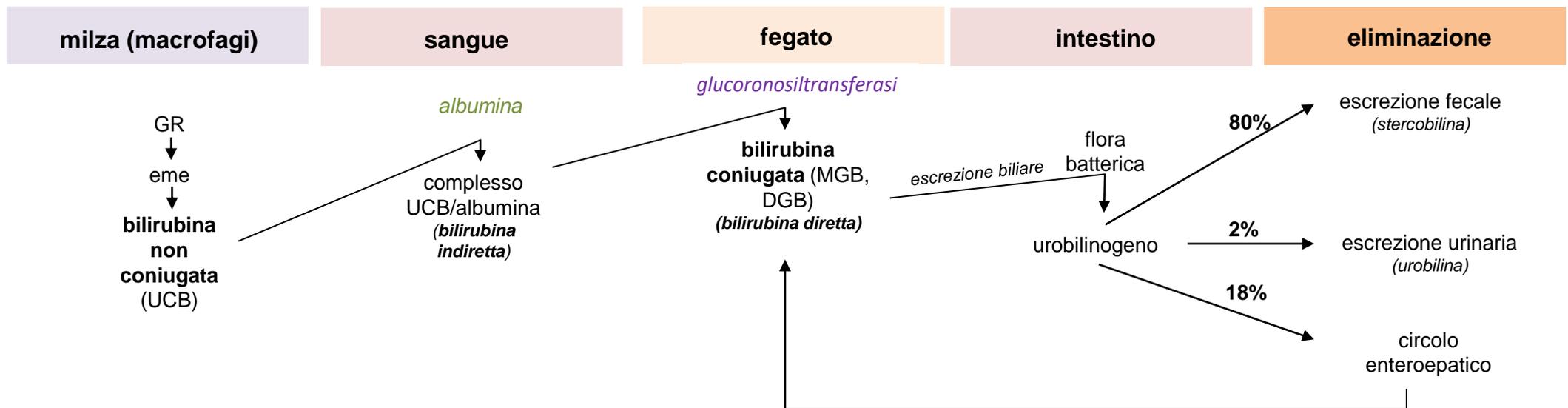
- fase prodromica (pre-itterica)** ▪ sintomi generali simil-influenzali, con febbre moderata e disturbi gastro-intestinali (nausea, vomito, diarrea) per 1-2 settimane.
- fase itterica** ▪ In un quadro di complessiva attenuazione della sintomatologia generale e della febbre, compaiono ittero e prurito, ed epatomegalia dolorosa.
- fase di guarigione** ▪ Malessere generale e debolezza, che si protraggono a lungo.

Valutazione del danno e della funzione epatica

- Danno/Morte cellulare** La determinazione del danno/morte cellulare è il punto di partenza per la valutazione delle epatopatie in laboratorio.
- Le «transaminasi» **AST** (aspartato aminotransferasi) e **ALT** (alanina aminotransferasi) sono enzimi citosolici indici di danno epatocitario. I livelli ematici riscontrati sono grossolanamente proporzionali al n. di epatociti morti negli ultimi 1-2 giorni.
- Flusso biliare/colestasi** Alcune epatopatie influenzano in modo primario/predominante la formazione e il flusso della bile (colestasi intraepatica ed extraepatica).
- **ALP** (fosfatasi alcalina) è un enzima associato alla membrana plasmatica cellulare (sede canalicolare e sinusoidale) molto sensibile a variazioni anche modeste del flusso biliare: la proteina viene staccata dagli acidi biliari, e aumenta la sua concentrazione in circolo.
 - **Bilirubinemia** (vedi)
- Funzione epatica**
- **Albuminemia**: ridotta sintesi in patologie epatiche croniche.
 - **Tempo di protrombina**. Il fegato è l'unica fonte dei fattori vit-K-dipendenti: fra questi il VII è caratterizzato da emivita molto breve (3-4 h), e quindi la valutazione del PT riflette rapide modificazioni della funzione epatica.

Test per la valutazione di riduzione del flusso biliare / colestasi: accumulo nel fegato/sangue di sostanze di norma escrete con la bile (bilirubina, acidi biliari).

metabolismo della bilirubina



La bilirubina (non coniugata, **UCB**) deriva dal catabolismo dell'eme (70%-90% da Hb). UCB viene mantenuta in soluzione in circolo da un legame (forte ma reversibile) con l'albumina.

UCB penetra negli epatociti (diffusione + trasporto facilitato), dove l'enzima UDP-glucuronosil transferasi produce bilirubina mono- (**MGB**) e di-glicuronide (**DGB**). MGB e DGB (idrosolubili) sono trasferite nella bile dal trasportatore ATP-dipendente MRP2 [superfamiglia ABC (ATP-binding cassette)], famiglia MRP (che ha come substrati coniugati di farmaci e farmaci antitumorali non modificati)]. Nella bile: UCB, <5%; BMG, 7%; BDG, 90%.

I batteri intestinali convertono MGB e DGB in **urobilinogeno** (e composti correlati). L'urobilinogeno è in gran parte (80%) eliminato con le feci. L'urobilinogeno è in parte riassorbito (18%, circolazione portale) e rieliminato con la bile. L'urobilinogeno non ricaptato dagli epatociti passa nella circolazione sistemica e viene eliminato per via renale (2%).

Iperbilirubinemia e ittero

Bilirubinemia totale: vn 0.2-1.1 mg/dL (UCB < 0.8 mg/dL).

- **Iperbilirubinemia:** aumento della bilirubina totale
- **Ittero:** bilirubina >1.5 mg/dL (ca tre volte un valore normale di 0.5 mg/dL).



Iperbilirubinemia e ittero (classificazione fisiopatologica)

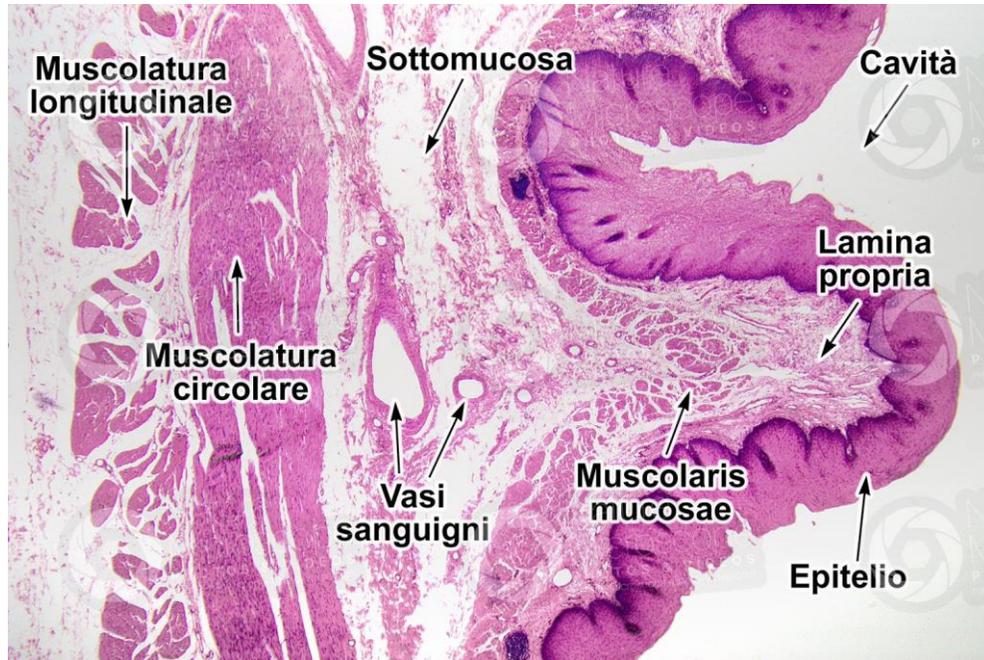
- **Ittero pre-epatico:** l'aumento è dovuto ad un'aumentata produzione di eme (anemie emolitiche), con aumento relativo della bilirubina non coniugata.
- **Ittero epatico (o epato-cellulare):** una ridotta funzionalità degli epatociti compromette la capacità di captazione o coniugazione, con relativo aumento della bilirubina non coniugata.
- **Ittero postepatico (o ostruttivo):** compromissione del deflusso della bile all'intestino, generalmente dovuto a calcoli delle vie biliari, con aumento della bilirubina coniugata.

Materiale integrativo

- esofago, richiami anatomo-fisiologici
- stomaco, richiami anatomo-fisiologici

Esofago: richiami di anatomia/fisiologia

organo di passaggio del bolo alimentare dalla faringe allo stomaco



-Tonaca mucosa

- epitelio pavimentoso pluristratificato non cheratinizzato
- lamina propria
- muscularis mucosae

-Tonaca sottomucosa

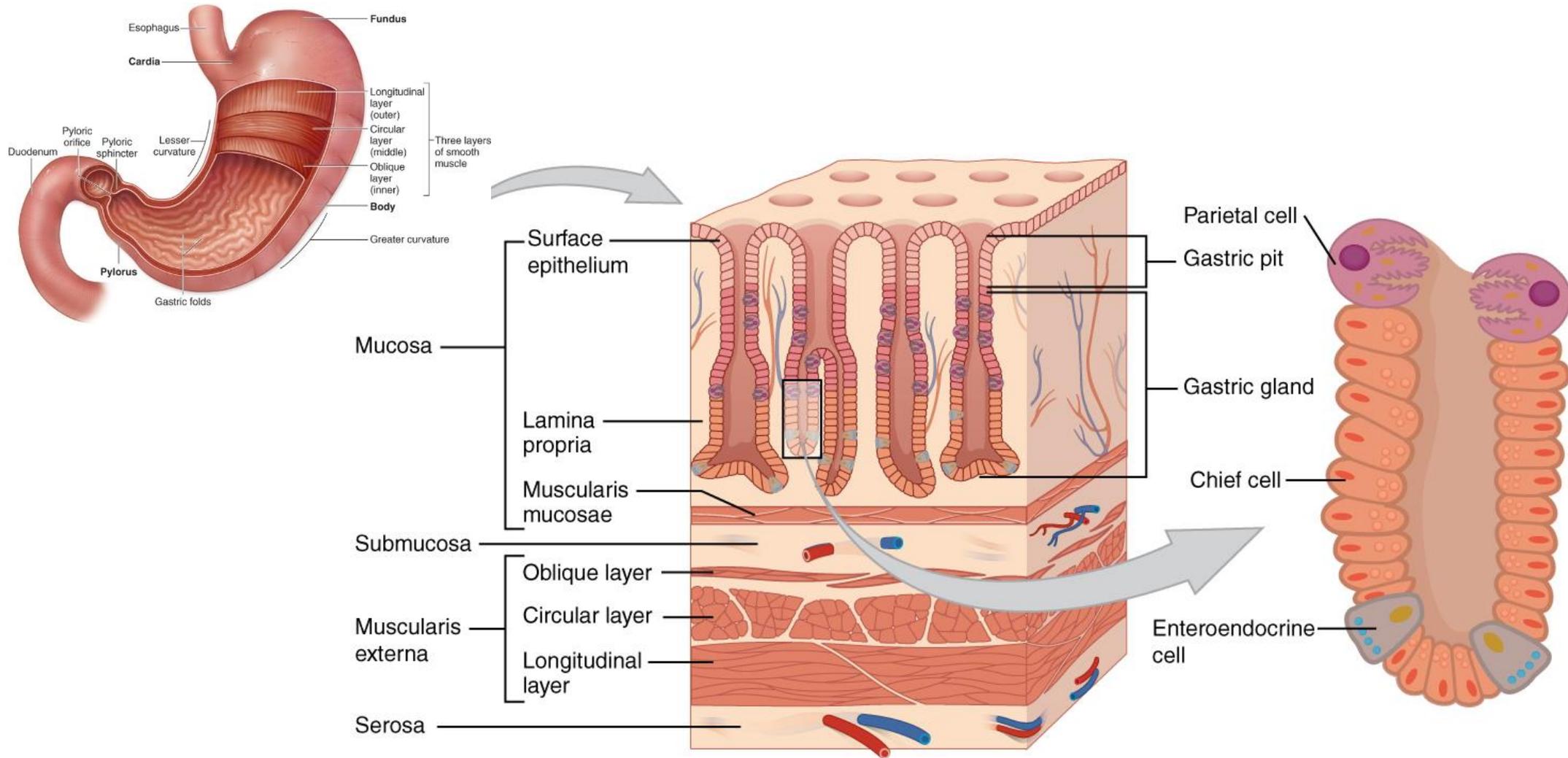
-Tonaca muscolare (circolare e longitudinale)

-Tonaca avventizia

Funzioni

- Deglutizione e passaggio (peristalsi) del bolo alimentare
- Riduzione del reflusso gastrico (la costrizione degli sfinteri esofagei previene il reflusso del contenuto gastrico verso l'esofago).

stomaco: richiami di anatomia/fisiologia

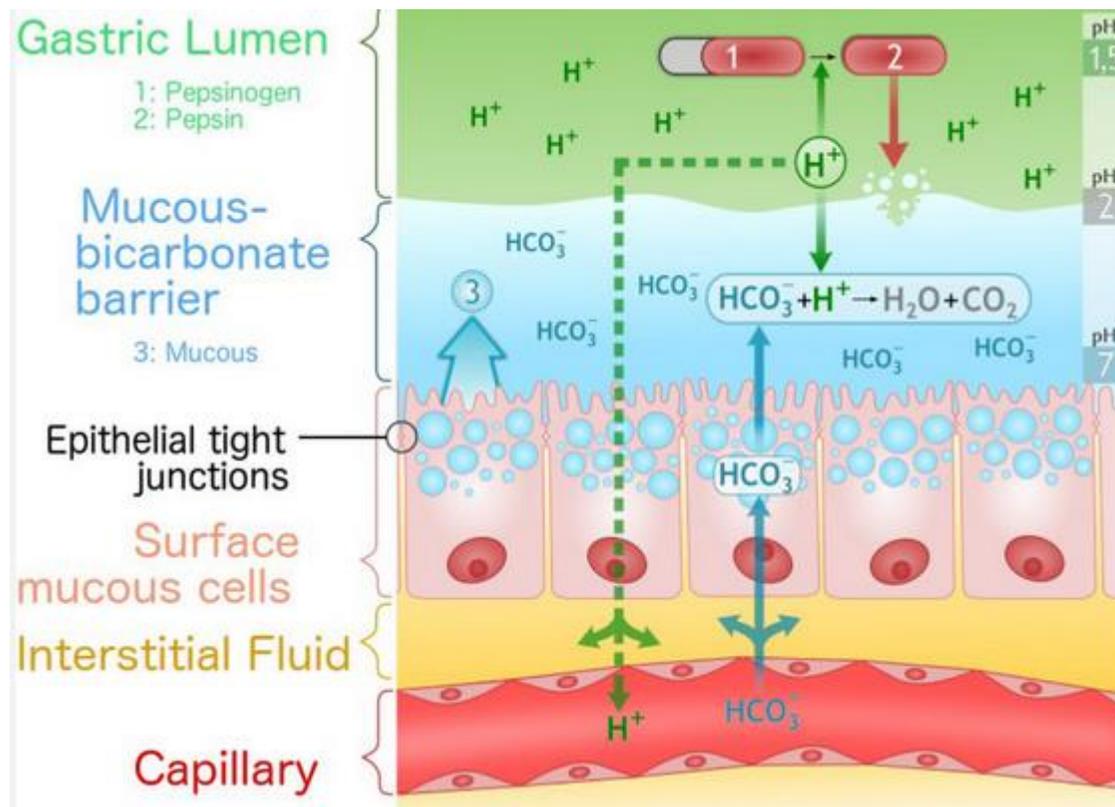


cellule

cellule mucose
 cellule parietali
 cellule principali
 cellule enterocromaffini

funzione

superficie e colletto, cellule esocrine che secernono muco e HCO_3^-
 producono HCl, e Fattore Intrinseco (importante per l'assorbimento della vit B12)
 producono pepsinogeno e lipasi gastrica
 cellule endocrine che producono gastrina



Nel lume gastrico, il pH è ca 1-2, ma il sottile strato di muco prodotto dalle cellule mucipare previene il contatto diretto delle particelle di cibo con l'epitelio, e contribuisce a mantenere uno strato di fluido a pH 7 sovrastante all'epitelio. Inoltre, la ricca vascolarizzazione della mucosa rilascia O₂, nutrienti e bicarbonato e rimuove la soluzione a pH acido che eventualmente si diffonde fino alla lamina propria.

NB: le prostaglandine (PGE₂ e PGI₂) riducono la secrezione acida, stimolano la produzione di muco e bicarbonato, e favoriscono l'irrorazione della mucosa garantendone l'integrità e la funzionalità.

Domande d'esame

1. Gastrite acuta: definizione e caratteristiche generali, cause e meccanismi patogenetici.
2. Gastrite cronica: definizione e caratteristiche generali, cause e meccanismi patogenetici.
3. Ulcera peptica: definizione, cause e meccanismi, principali caratteristiche cliniche.
4. Enteriti croniche (malattia infiammatoria cronica intestinale)
5. Quadri patologici epatici associati all'abuso di bevande alcoliche
6. Epatite alcolica: definizione e patogenesi, principali caratteristiche patologiche e cliniche.
7. Cirrosi epatica con ipertensione portale: definizione, cause, quadro patologico e fisiopatologico.
8. Epatopatie croniche: cause di maggior rilievo epidemiologico, e principi di valutazione del danno epatico e della funzione epatica.
9. Metabolismo della bilirubina e ittero