

PROCESSI DECISIONALI NELL'AMBITO DELLE PATOLOGIE EPATICHE AVANZATE ASSOCIATE ALLE EPATITI VIRALI

FASE 1 – Il mio paziente potrebbe essere affetto da una patologia epatica?

È detta **insufficienza epatica acuta** qualsiasi situazione patologica causata da malattie croniche del fegato che si sia evoluta fino a raggiungere uno stadio cirrotico o quasi cirrotico.

La **cirrosi** è causata da una fibrosi in fase avanzata (cicatrizzazione del tessuto epatico). La **cirrosi compensata** corrisponde a una forma di cirrosi in cui il fegato è ancora in grado di svolgere le sue funzioni principali.

La **cirrosi scompensata** è associata generalmente alla presenza di ascite / edema, encefalopatia epatica e altre complicazioni legate all'ipertensione portale.

Quali sono le cause delle insufficienze epatiche acute?

- Epatiti virali croniche (epatiti B e/o C)
- Consumo eccessivo di alcol
- Steatosi epatica legata all'obesità, diabete di tipo 2 e sindrome metabolica
- Patologie epatiche più rare

I fattori legati all'aumento dei rischi di contrarre un'insufficienza epatica acuta sono:

La durata delle patologie epatiche, la quantità di alcol consumato durante l'arco della vita, la coesistenza di diverse patologie epatiche (ad es. obesità, diabete, steatosi), l'età avanzata, l'appartenenza al sesso maschile, l'infezione concomitante da virus HIV.

Perché la diagnosi dell'insufficienza epatica acuta è fondamentale?

Perché permette di scongiurare il peggioramento che potrebbe portare a uno stadio critico di scompenso e carcinoma epatocellulare (HCC). Inoltre, influisce sulle decisioni relative ai trattamenti contro l'epatite C.

Modalità di diagnosi dell'insufficienza epatica acuta

Non esiste un esame unico capace di garantire una diagnosi attendibile di tutti i casi. Gli indizi attendibili a riguardo sono forniti dall'anamnesi clinica, dai controlli, dalle analisi del sangue, dalle ecografie addominali e dai risultati dei Fibroscan.

Quando la possibilità di un'insufficienza renale è plausibile

- **Riscontri fisici:** ascite, edema, atrofia muscolare, angioma stellare, eritema palmare ed encefalopatia epatica
- **Anomalie di laboratorio:** inversione del rapporto AST/ALT (normale <1), ipoalbuminemia, elevazione di INR e bilirubina, piastrine basse (indicatore di ipertensione portale)
- **Diagnostica per immagini:** forma irregolare del fegato, vena porta dal calibro irregolare, splenomegalia
- **Marcatori non invasivi di fibrosi:** Fibroscan (l'elastografia transiente è un metodo rapido e sicuro per valutare la rigidità epatica) >0,1 bar, o algoritmi di analisi del sangue inclusi APRI, ELF (Enhanced liver fibrosis, fibrosi epatica avanzata) e FibroTest

FASE 2 – Correzione dell'eziologia relativa alla patologia epatica sottostante

Infezione da virus cronica dell'epatite C (CHC)

Tutte le persone affette da virus CHC e da insufficienza epatica acuta devono essere incoraggiate a prendere in considerazione i vantaggi offerti dal ricorso alle terapie antivirali per l'HVC, come la possibilità di limitare la progressione della patologia epatica e di contribuire alla regressione dei danni al fegato. Fare riferimento alle linee guida dell'ASISF, consultabili sulla pagina web appaisf.it/wp-content/uploads/2019/01/documento_hcv_200618.pdf

Infezione da virus cronica dell'epatite B (CHB)

Tutte le persone affette da virus CHB e da insufficienza epatica acuta dovrebbero essere sottoposte a un trattamento orale antivirale. La terapia contro l'HBV potrebbe permettere la regressione / guarigione dell'insufficienza epatica acuta. Invitiamo a fare riferimento alle linee guida dell'associazione EASL easl.eu/publication/management-of-hepatitis-b-virus-infection

La gestione delle cause associate di danni al fegato nei casi di insufficienza epatica acuta è fondamentale. Tra queste si possono annoverare:

L'alcol

Le persone affette da insufficienza epatica acuta NON dovrebbero fare uso di alcol. Guida per l'intervento breve, fare riferimento a: easl.eu/publication/management-of-alcohol-related-liver-disease per consultare le linee guida *relative alla gestione delle patologie epatiche legate al consumo di alcol*

Steatosi epatica non alcolica (NAFLD)

- Plausibile in caso di obesità, diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica
- Gestione: modifica dell'igiene di vita e perdita di peso tramite dieta, attività fisica e interventi medici. Invitiamo a consultare la pagina web: easl.eu/publication/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease per la gestione della *steatosi epatica non alcolica*

Altre patologie epatiche

Screening per la diagnosi di eventuali emocromatosi (valori di ferro), malattia autoimmune del fegato, deficit di alfa-1 antitripsina, malattia di Wilson, cirrosi biliare primaria, colangite sclerosante primitiva.

Vaccini

Accertarsi che siano stati somministrati i seguenti vaccini qualora sia presente un'insufficienza epatica avanzata:

- Pneumococco e antinfluenzale annuale
- Controllare il calendario dei vaccini Hep B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) ed Hep A (anti-HAV IgG). Se il paziente non risulta immunizzato, somministrare i vaccini conformemente alle linee guida italiane relative ai vaccini.

FASE 3 – Invio allo specialista

Tutti i pazienti affetti da insufficienza epatica acuta, come rilevato dai metodi descritti nella Fase 1, dovrebbero essere orientati verso un consulto specialistico al fine di ricevere un trattamento adeguato sulla base delle cause appurate o per un esame più accurato qualora le cause non siano state appurate

- in particolare per i casi di epatiti virali scompensate e non curate, comorbilità rilevanti quali il virus HIV o diabete, lesioni focali epatiche diagnosticate tramite ecografia (non effettuare biopsie se non è stato previamente effettuato un esame specifico in un centro specializzato)

Ricovero in ospedale urgente in caso di:

- Emorragia gastrointestinale
- Confusione / sonnolenza (possibile encefalopatia)
- Febbre con causa ignota o dolori addominali (possibile peritonite batterica spontanea)
- Ittero di nuova comparsa o in progressione
- Fiato corto marcato associato a distensione addominale

Prognosi

- La sopravvivenza mediana per la cirrosi compensata e scompensata è di, rispettivamente, 12 e 2 anni
- La gravità e la prognosi della patologia epatica possono essere stimate con il sistema di punteggio Child-Pugh o MELD. Il sistema MELD è utilizzato per determinare la necessità o meno di un trapianto di fegato
- Le linee guida indicano che i livelli minimi di MELD per un trapianto di fegato dovrebbero essere pari a 15, seppure possano essere considerate eventuali eccezioni. Fare riferimento al sistema ISO. Consultare il documento approvato per il trapianto di fegato presso: Am J Transplant. 15 ottobre 2015(10):2552-61.
- Complicazioni legate alla cirrosi come sindrome epatorenale (sviluppo di insufficienza renale), setticemia, emorragia da varici e HCC, associati a una prognosi grave

PROCESSI DECISIONALI NELL'AMBITO DELLE PATOLOGIE EPATICHE AVANZATE ASSOCIATE ALLE EPATITI VIRALI

FASE 4 – Gestione della cirrosi compensata

Si raccomanda di effettuare controlli regolari per l'HCC lungo tutto il corso della vita per i pazienti affetti da cirrosi– vedere *HCC

Prendere in considerazione una soluzione di cura "team care" per le patologie croniche in corso al fine di:

- Ridurre al minimo i potenziali danni futuri al fegato
- Monitorarne il deterioramento
- Prevenire eventuali complicazioni, come il carcinoma epatocellulare (HCC), le varici esofagee, la malnutrizione e lo scompenso

Fare riferimento all'articolo seguente: Indicazioni pratiche per un modello di gestione condivisa tra Medico di Medicina Generale e Specialista Epatologo del paziente con epatite cronica da virus dell'epatite B e virus dell'epatite C consultabile sul sito www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/02/epatite_web-1.pdf

Ridurre al minimo i potenziali danni futuri al fegato

- Trattare l'infezione da HCV e/o da HVB con terapia antivirale al fine di prevenire la progressione della patologia
- Incoraggiare l'astinenza dall'alcol, mantenere una dieta sana e mettere a punto un programma di attività fisica, in particolare in caso di obesità

Effettuare i dovuti controlli per prevenire deteriorazione/scompenso

- I pazienti affetti da cirrosi compensata andrebbero sottoposti ogni 6 mesi ad analisi del sangue tra cui: esame del sangue completo, di routine, di funzionalità epatica, tempo di protrombina (PT) e INR, congiuntamente a uno screening per l'HCC e a una valutazione clinica con monitoraggio accurato delle condizioni nutritive del paziente
- Controllo delle varici tramite gastroscopia (fare riferimento alle linee guida Baveno VI per le varici)
- Tenere sotto controllo INR, albumina bassa e aumento della bilirubina

Si raccomanda di tenere sotto controllo le eventuali complicazioni della cirrosi

- ***HCC** – come previsto dalle linee guida dell'ASISF, ecografia da effettuare ogni 6 mesi
- **Varici:** una volta diagnosticata la cirrosi, tutti i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio endoscopico basale per le varici. Gli intervalli tra un'endoscopia e l'altra dipendono dal grado di gravità delle varici e della patologia epatica (fare riferimento alle linee guida Baveno VI per le varici)

Trapianto di fegato

- Le epatiti virali croniche, in particolare l'epatite C (HCV), rappresentano attualmente il prerequisito principale per poter richiedere un trapianto di fegato in Italia
- I pazienti affetti da HCC concomitante sono numerosi
- Fare riferimento al documento approvato relativo al trapianto di fegato, presso: Am J Transplant. 15 ottobre 2015(10):2552-61. Potrebbe essere indispensabile un referral all'unità di trapianti di fegato da parte di uno specialista

FASE 5 – Gestione della cirrosi scompensata e delle complicazioni legate all'ipertensione portale

Consigli nutrizionali generali

- Dieta altamente proteica, aggiungere integratori proteici qualora l'albumina risulti elevata, attività fisica leggera
- Diversi spuntini leggeri con funzione di integratori, incluso uno spuntino notturno
- Evitare il pesce crudo, i latticini non pastorizzati e i formaggi a pasta morbida
- Integratori di vitamina D e di calcio, se necessario, in caso di osteopenia / osteoporosi

Asciti

- Restrizioni di NaCl: 80 mmol o 2000 mg Na+/giorno
- Non è necessaria la restrizione di fluidi salvo nel caso in cui la concentrazione sierica di Na+ scenda fino a ≤ 125 mmol/L
- Diuretici, se la funzione renale lo consente. Questi sono efficaci unicamente se associati con un'adeguata restrizione di Na+ sierico
- Iniziare con 50-100 mg di spironolattone al mattino e aumentare il dosaggio ogni 3-5 giorni per associare spironolattone e furosemide (iniziando con rispettivamente 100 mg al mattino e 25 mg al mattino, fino a un massimo di 400 mg al mattino e 80 mg o 160 mg una volta al giorno, qualora l'aderenza al trattamento sia motivo di preoccupazione)
- Puntare a una perdita di peso di 0,5 kg al giorno (3 kg a settimana) e monitorare la funzione renale
- Per i pazienti che non rispondano agli antagonisti del recettore dell'aldosterone, come definito da una riduzione del peso corporeo di meno di 2 kg a settimana, o nei pazienti che sviluppino iperkaliemia, va applicata un'aggiunta di furosemide, con un aumento progressivo del dosaggio partendo da una base di 40 mg al giorno fino a massimo di 160 mg al giorno (aumentando la dose di 40 mg al giorno)

Funzione renale

- I reni sono sensibili agli insulti:
- Evitare i FANS e altre nefrotossine
- Tutti gli scompensi possono contribuire all'insufficienza renale (infezione, emorragia)

Encefalopatia epatica (HE, Hepatic Encephalopathy)

- Alterazioni neuropsichiatriche reversibili: asterissi stereotipata (flapping tremor), fetore epatico (alito dolciastro), disprassia (difficoltà di livello 5), schemi di sonno alterati
- Identificare gli eventuali precipitanti quali infezioni, emorragie gastrointestinali, farmaci (in particolare i sedativi)
- Somministrare alcune dosi di lattulosio per facilitare l'evacuazione 2, 3 volte al giorno
- L'antibiotico non assorbibile Rifaximina in caso di difficoltà a controllare l'encefalopatia epatica (HE)
- I pazienti non sono idonei alla guida, in particolare in caso di episodi ricorrenti

Carcinoma epatocellulare (HCC)

- Le terapie sono dettate dalle dimensioni e dall'ubicazione del tumore, dalla riserva funzionale epatica e dalla salute generale del paziente
- I trattamenti possono essere curativi (intervento chirurgico, ablazione percutanea e trapianto del fegato) o palliativi (chemioembolizzazione, chemioterapia e accompagnamento)
- La gestione del trattamento dev'essere svolta da un centro di eccellenza e con l'appoggio di un'équipe multidisciplinare per il dovuto controllo

Peritonite batterica spontanea (SBP)

- Possibilità che si verifichino episodi di febbre, alterazioni dello stato mentale o dolori
- Soglia bassa per rivolgersi all'ospedale
- Diagnosi del fluido ascitico WCC >250 cellule/mm
- Ricovero necessario per la somministrazione di antibiotici IVU infusioni in vena di albumina
- Profilassi secondaria con 400 mg di norfloxacina al giorno, somministrati di continuo se risulta efficace

Emorragia da varici

- Si verifica con ematemesi e/o melena
- Procedere a ricovero urgente in ospedale per effettuare un controllo endoscopico e per la somministrazione della terapia
- La profilassi secondaria con propranololo o carvedilolo permette di ridurre il peggioramento dell'emorragia (definire il dosaggio fino a una riduzione del 25% rispetto ai valori di base della frequenza cardiaca)
- In seguito alla dimissione ospedaliera, saranno necessarie ulteriori terapie endoscopiche al fine di eliminare le varici

Complicazioni cardiopolmonari

- Le difficoltà respiratorie potrebbero costituire il primo segno di eventuali complicazioni cardiopolmonari, quali la sindrome epatopolmonare, l'ipertensione porto-polmonare o la cardiomiopatia cirrotica