



Cirrosi epatica complicata da ipertensione portale

Valore diagnostico della semeiotica clinico-strumentale e considerazioni terapeutiche

L'insorgenza di complicanze potenzialmente fatali legate soprattutto all'ipertensione portale rende la cirrosi epatica una patologia con elevato tasso di mortalità. Gli interventi terapeutici sono volti soprattutto a migliorare la qualità di vita di questi pazienti

a cura di **Pasquale De Luca**¹

con la collaborazione di: **Antonio De Luca**², **Cinzia Florio**¹, **Michele Di Pumpo**¹, **Matteo Conte**¹, **Martino Nargiso**¹, **Francesco Damone**¹, **Marco Sperandeo**³, **Massimo Errico**⁴, **Gianluigi Vendemiale**⁵

Il termine cirrosi fu coniato da Laennec per indicare il colore giallo del fegato dei pazienti affetti. La cirrosi epatica è una condizione involutiva del parenchima epatico, risultato di un insulto progressivo. Il sovertimento strutturale del fegato rappresenta il fondamento patogenetico delle manifestazioni cliniche cardinali della cirrosi, conseguenti all'insufficienza funzionale dell'organo ed all'ipertensione portale. La cirrosi epatica è una delle patologie croniche più diffuse nel mondo e, nei paesi occidentali, figura tra le prime dieci cause di morte della popolazione generale. Il tasso di mortalità è

elevato, in particolare per l'insorgenza di complicanze potenzialmente fatali legate soprattutto all'ipertensione portale e, pur avendo subito un forte incremento nel secolo scorso si è ridotto lentamente dal 1990 in poi, anche in virtù delle nuove scoperte nell'ambito della prevenzione e della terapia delle epatiti virali e all'avvento del trapianto di fegato. Non meno importante è la riduzione della qualità di vita dei pazienti con epatopatia cronica o cirrosi epatica conclamata, a causa delle frequenti ospedalizzazioni legate soprattutto all'insorgenza di complicanze.

ca HCV-correlata nel 2004 durante un ricovero per insufficienza renale e ARDS con vasculite sistemica trattata con ciclofosfamide e terapia steroidea, diagnosi di cirrosi epatica dal 2006 (attualmente score Child Pugh B), varici esofagee F3 blu al terzo inferiore dell'esofago trattate con legatura un anno prima e gastropatia iperemica antrale, osteoporosi, diabete mellito di tipo 2 in terapia con metformina.

All'arrivo in Pronto Soccorso, viene posizionato un sondino nasogastrico con riscontro di materiale caffeeano. Gli esami bioumorali evidenziano: Hb 12.2 g/dl, Ht 38.9%, PLT 94.000, PT 35% e INR 1.53, fibrinogeno 2.8 g/l, AT III 79%, D-dimero 179 µg/l, funzionalità renale ed elettroliti plasmatici nella norma, AST 258 U/l, ALT 181 U/l, gamma-GT 85 U/l, indici di flogosi nei limiti della norma come pure bilirubinemia e ammoniemia. All'esame obiettivo, la paziente è

► Caso clinico

Una donna di 58 anni giunge in Pronto Soccorso riferendo un episodio di vomito con striatura ematica la sera precedente ed un episodio di vomito caffeeano la mattina stessa. In anamnesi patologica remota: riscontro di epatite croni-

Ospedale "T. Masselli" San Severo ASL FG

¹Dirigente Medico S.C. Medicina Interna

²Dirigente Medico S.C. Cardiologia-UTIC

IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza"

San Giovanni Rotondo (FG)

³Dirigente Medico S.C. Medicina Interna

Ospedale Ente Ecclesiastico "F. Miulli"

Acquaviva delle Fonti (BA)

⁴Direttore S.C. Medicina Interna

Policlinico di Foggia AOU "Ospedali Riuniti"

⁵Direttore Dipartimento Internistico

vigile e collaborante, orientata in senso temporo-spaziale; PA 115/70 mmHg, FC 73 bpm, SO₂ 97% in aria ambiente; cute e mucose pallide; al torace: basi in sede e mobili, MV fisiologico su tutto l'ambito polmonare senza rumori patologici; all'auscultazione cardiaca: toni validi e in successione ritmica, pause libere; addome globoso per presenza di versamento ascitico, trattabile, non dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, fegato e milza palpabili all'arco costale, peristalsi presente; esame neurologico negativo.

Subito dopo il ricovero, la paziente ha manifestato un episodio di franca ematemesi; viene praticata in urgenza la seguente terapia: espansione volêmica con soluzioni cristalloidi e colloidali, profilassi antibiotica con piperacillina/tazobactam, gastroprotezione con pantoprazolo, somministrazione di terlipressina, supporto trasfusionale con due unità di emazie concentrate.

Si richiede EGDS urgente, che evidenzia: gastropatia congestizia severa con segni di recente sanguinamento, varici esofagee F2 senza segni rossi e senza evidenza di sanguinamento.

La paziente si mantiene emodinamicamente stabile, al controllo dell'emocromo in prima serata l'Hb è pari a 9.4 g/dl.

In terza giornata di ricovero la paziente presenta un picco febbrile a 38°C, con aumento degli indici di flogosi (WBC 7030 → 11.900, PCR 2.9 → 106).

Si esegue ETG addome e una paracentesi esplorativa per eventuale presenza di peritonite batterica spontanea (esclusa successivamente alla negatività degli esami effettuati sul liquido ascitico) oltre che a scopo terapeutico. Si poten-

zia comunque la terapia antibiotica con introduzione di meropenem e teicoplanina.

L'Rx torace evidenzia affastellamento delle strutture parenchimali all'angolo epatocardiaco ed in retrocardiaca. La paziente verrà dimessa in ottava giornata di ricovero, in condizioni clinico-obiettive ed emodinamicamente migliorate con la seguente diagnosi: "ematemesi da gastropatia congestizia e scompenso ascitico in paziente con epatopatia cronica HCV-correlata".

► Definizione ed eziologia

La cirrosi epatica è la distruzione della struttura dei lobuli e dei vasi epatici con fibrosi infiammatoria, formazione di setti connettivali e di tessuto di rigenerazione nodulare.

Dal punto di vista anatomo-patologico, possiamo distinguere: la cirrosi micronodulare caratterizzata da noduli di rigenerazione fino a 3 mm di diametro, la cirrosi macronodulare con noduli di rigenerazione da 3 mm a 3 cm di diametro ed infine la cirrosi mista che realizza un quadro misto dei due precedenti.

Le cause principali sono le seguenti: cirrosi criptogenetica (causa sconosciuta), abuso alcolico (circa 50% dei casi), epatite virale (HBV, HCV, HDV) in circa il 40% dei casi, epatite cronica attiva autoimmune, cirrosi biliare primitiva, malattie metaboliche (emocromatosi, morbo di Wilson, deficit di alfa-1-antitripsina), cirrosi cardiaca (nell'ambito di stasi epatica cronica come "cuore a corazza" o insufficienza cardiaca destra cronica), sindrome di Budd-Chiari (occlusione delle vene epatiche).

► Criteri diagnostici clinico-obiettivi

I sintomi generali includono astenia, senso di oppressione e di peso nell'epigastrio, eventuale nausea, calo ponderale; possono essere inoltre presenti disturbi ormonali, quali nell'uomo perdita di peli, impotenza, atrofia testicolare, eventuale ginecomastia (che può riconoscere una causa ormonale oppure essere un effetto collaterale dello spironolattone) e nella donna disturbi mestruali.

All'esame obiettivo, la palpazione epatica evidenzia un fegato ingrossato, di consistenza duro-parenchimatosa, eventualmente con superficie bozzuta, mentre nello stadio terminale il fegato si atrofizza diventando più piccolo. Infine, sono suggestivi seppure non sempre presenti, alcuni segni cutanei: spider naevi, teleangiectasie, eritemi palmari e plantari, labbra e lingua "patinate", eventuale ittero con prurito, unghie ceree, contrattura di Dupuytren.

Le complicanze più comuni, sono ipertensione portale, encefalopatia epatica e coma epatico, epatocarcinoma.

Per la stadiazione della cirrosi epatica, viene utilizzata la classificazione di Child-Turcotte-Pugh (tabella 1).

Per quanto riguarda l'ipertensione portale in particolare, occorre premettere che il fegato è perfuso da circa 1500 cc di sangue al minuto; due terzi del flusso sono assicurati dal sistema venoso e la vena porta ha abitualmente una pressione di 4-10 mmHg. Valori superiori definiscono l'ipertensione portale, causata dall'aumento delle resistenze al flusso portale.

Eziologicamente, possiamo distin-

Tabella 1

**Stadiazione della cirrosi epatica:
classificazione di Child-Turcotte-Pugh (CTP)**

Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Albuminemia	> 3,5 (g/dl)	2,8 - 3,5 (g/dl)	< 2,8 (g/dl)
Bilirubinemia	< 2 (mg/dl)	2 - 3 (mg/dl)	> 3 (mg/dl)
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40
Ascite (ecografia)	assente	lieve-moderata	moderata-severa
Encefalopatia	assente	grado I-II	grado III-IV
Addizione dei punti → CTP A: 5-6; CTP B: 7-9; CTP C: 10-15			

guere un'ipertensione portale da ostacolato flusso ematico:

- pre-epatico, come nella trombosi della vena splenica o della vena porta;
- intra-epatico, ulteriormente classificabile in presinusoidale (come si verifica nella bilharziosi o schistosomiasi nei Paesi tropicali, nelle malattie mieloproliferative, in caso di metastasi epatiche), sinusoidale (come nella cirrosi epatica che costituisce il 75% dei casi con ipertensione portale) e post-sinusoidale (come nelle affezioni veno-occlusive e nella epatopatia alcolica);
- post-epatico (come nella sindrome di Budd-Chiari che determina occlusione delle vene sovraepatiche, nello scompenso cardiaco destro, nella pericardite costrittiva).

Dal punto di vista fisiopatologico, l'ipertensione portale è parte integrante di molteplici alterazioni emodinamiche tipiche della cirrosi, caratterizzate dall'aumento delle resistenze intraepatiche e da ridotte resistenze arteriolari nel distretto splanchnico. Queste alterazioni determinano un incremento del flusso portale, elevata gittata cardiaca e ridotte resisten-

ze sistemiche che a loro volta causano ritenzione di sodio, ascite, ipervolemia e sindrome iperdinamica. L'ipertensione portale può inoltre provocare sanguinamenti del tratto gastroenterico superiore a causa della gastropatia congestizia o per rottura di varici gastro-esofagee.

L'ipertensione portale predispone infine alla ritenzione idrosalina, che si può manifestare clinicamente con edemi declivi, versamento ascitico e idrotorace, formazione di circoli collaterali (c.c.) dal sistema venoso portale a quello della cava (in particolare, i principali c.c. in caso di ipertensione portale sono: i c.c. porto-gastroesofageo con conseguenti varici esofagee del fondo; i c.c. ombelicali tra le vene paraombelicali e le vene epigastriche con conseguente "caput medusae", visibile solo in caso di vena ombelicale aperta; i c.c. mesenterico-emorroidali con conseguenti emorroidi; i c.c. gastro-freno-surrenali).

L'ipertensione portale può essere clinicamente sospettata già durante l'esame obiettivo in base al rilievo di circoli collaterali sottocutanei, di splenomegalia congestizia e di ascite. L'accumulo di liqui-

do ascitico infatti determina distensione addominale e aumento della circonferenza addominale, per cui all'ispezione l'addome assume un aspetto cosiddetto "battraciano" (figura 1) perché ricorda la svasatura laterale dell'addome di rana (figura 1a); inoltre, la presenza di elevati volumi di liquido solleva il diaframma causando dispnea, per cui la frequenza respiratoria aumenta e il soggetto assume una posizione semiortopnoica (posizione di Fowler) per alleviare la dispnea. La percussione addominale può permettere di identificare la presenza di un versamento libero addominale per volumi superiori a 500 ml e il segno del fiotto rappresenta un ulteriore valido complemento semeiologico per la diagnosi. Altri segni suggestivi per la diagnosi sono l'irregolarità e consistenza aumentata del margine epatico, la presenza di spider naevi, di eritema palmare e plantare, di edemi declivi, di versamento

Figura 1

**Addome batraciano (A)
batrachos (rana) (B)**



pleurico e di encefalopatia.

Le complicanze più frequenti dell'ascite, sono rappresentate da:

- peritonite batterica spontanea (generalmente da *Escherichia coli*, *Klebsiella* e *Streptococcus pneumoniae*) che si manifesta con febbre e dolori addominali (l'isolamento del germe va effettuato dal liquido ascitico) ed è dovuta alla bassa concentrazione di proteine e alla compromessa attività opsonizzante del liquido ascitico;
- sindrome epato-renale che si manifesta come oliguria in caso di cirrosi scompensata e in assenza di malattia renale primitiva (fattori scatenanti sono l'ipovolemia da emorragia, la paracentesi, la terapia diuretica aggressiva).

► Diagnostica di laboratorio e tecniche di imaging

Occorre anzitutto la valutazione degli indici di diminuita capacità di sintesi epatica: CHE diminuita, diminuzione del tempo di Quick (tempo di protrombina), antitrombina III diminuita, albuminemia diminuita, aumento policlonale delle Ig (in particolare aumento delle IgA nella cirrosi alcolica, aumento delle IgG nella cirrosi autoimmune e criptogenetica, aumento IgM nella cirrosi biliare primitiva), leuco-piastriropenia secondaria a sequestro splenico.

Nell'encefalopatia epatica compaiono ammoniemia aumentata ed eventuale alcalosi respiratoria da iperventilazione.

Importante è anche l'aumento enzimatico indice di necrosi delle cellule epatiche: GOT, GPT, LDH, gamma-GT.

Nella cirrosi biliare primitiva e nell'epatite colestatica vi è au-

mento degli enzimi indicatori di colestasi (fosfatasi alcalina, gamma-GT) ed eventualmente della bilirubina.

Il riscontro di leuco-piastriropenia e anemia (secondari a sequestro splenico) o di ipergammaglobulinemia policlonale, può suggerire la diagnosi di ipertensione portale.

Utile infine è la diagnostica virologica con i markers dell'epatite.

Sono indicate per lo studio della morfologia epatica l'ecografia e la TC, completate dall'esame istologico di ogni lesione sospetta.

L'ecografia (figura 2), in particolare serve per la dimostrazione della splenomegalia e la conferma dell'ascite, già rilevabili peraltro ad un accurato esame obiettivo (v. infra).

Dopo l'identificazione del versamento ascitico, è sempre opportuno eseguire una paracentesi esplorativa per accertare i caratteri dell'ascite e la definizione eziologica. Sull'ascite bisogna ef-

fettuare un esame chimico-fisico (per la valutazione del contenuto di proteine totali e di albumina, dell'LDH, del peso specifico), batteriologico e citologico (per la ricerca di leucociti, eritrociti ed eventuali cellule tumorali).

L'EGDS (esofagogastroduodenoscopia) dimostra la presenza delle varici gastroesofagee e la gastropatia ipertensiva.

Color-doppler-ecografia, angi-RMN e TC-spirale servono per la dimostrazione di circoli collaterali.

► Approccio terapeutico

È fondamentale anzitutto l'eliminazione assoluta dell'alcool e di tutti i farmaci potenzialmente epatotossici, quindi il trattamento della malattia di base e delle complicanze.

► Trattamento dell'ascite

Per il trattamento dell'ascite, occorre la restrizione del sodio ed eventuale apporto di potassio (sospendere i FANS perché favoriscono la ritenzione di acqua e sodio); la restrizione del sale va continuata finché non migliora la capacità renale di eliminare spontaneamente il sodio. La restrizione idrica non è necessaria; se si verifica iponatriemia da diluizione ($Na < 125$ mmol/l), la restrizione di liquidi a 1000-1500 ml/die è di solito sufficiente. La terapia diuretica può essere iniziata insieme alla restrizione di sale. L'obiettivo della terapia diuretica è di provocare una perdita di peso quotidiana non superiore a 1 kg nei pazienti edematosi e di 0.5 kg circa nei pazienti senza edema, fino a raggiungere un controllo adegua-

Figura 2

Aspetto ecografico della cirrosi scompensata con ascite

Fegato piccolo con superficie diseguale rialzata



RE LL: lobo epatico dx; GB: colecisti; Aszites: ascite

to del versamento ascitico. I diuretici non dovrebbero essere somministrati ai soggetti che hanno un livello di creatinina in progressivo aumento. Lo spironolattone (antagonista dell'aldosterone) è il diuretico di scelta; l'iperkaliemia e la ginecomastia sono gli effetti collaterali più comuni. I diuretici dell'ansa (es. furosemide) possono essere aggiunti alla terapia quando una dose di spironolattone di 200 mg non è stata in grado di ottenere una diuresi soddisfacente (cioè quando la sodiuria non aumenta e non vi è calo ponderale); l'associazione tiazidico e diuretico dell'ansa determina un aumento della diuresi.

I pazienti che ricevono questi farmaci dovrebbero essere osservati attentamente per l'insorgenza di eventuali segni di disidratazione, alterazioni elettrolitiche, encefalopatia, crampi muscolari e insufficienza renale.

La paracentesi dovrebbe essere eseguita a scopo diagnostico (per esempio ascite di nuova insorgenza, sospetto di ascite neoplastica, peritonite batterica spontanea) o come manovra terapeutica quando un'ascite tesa causa un significativo malessere o una compromissione respiratoria. L'emorragia e la perforazione intestinale sono possibili complicanze. Raramente, la rapida deplezione, con la paracentesi, di una grande quantità di liquidi può portare a collasso circolatorio, encefalopatia o insufficienza renale. La concomitante somministrazione di colloidi (5-8 g di albumina/l di ascite rimossa) riduce al minimo queste complicanze.

Il trattamento della peritonite bat-

terica spontanea si avvale dell'uso di un antibiotico ad ampio spettro (dopo prelievo del liquido ascitico e del sangue per colture e antibiogramma) per esempio, cefotaxime e acido clavulanico. La norfloxacina riduce il ripetersi degli episodi di peritonite batterica spontanea, ma non migliora la sopravvivenza.

► Il trattamento del sanguinamento delle varici esofagee

Il trattamento del sanguinamento delle varici esofagee prevede:

- la stabilizzazione della circolazione attraverso il ripristino della volemia con plasma fresco congelato, sino a raggiungere un valore di Hb di circa 10 g/dl.
- l'emostasi che può essere endoscopica, per esempio mediante sclerotizzazione delle varici oppure legatura con anello di gomma. Altra modalità di emostasi è la riduzione farmacologica della pressione portale attraverso l'utilizzo di somatostatina o suoi analoghi (octreotide) oppure di terlipressina. L'emostasi attraverso tamponamento con palloncino, prevede il posizionamento della sonda di Sengstaken-Blakemore: il tamponamento con palloncino ha un ruolo molto limitato nel trattamento dell'emorragia da varici, si dovrebbe utilizzare temporaneamente per stabilizzare il sanguinamento nelle situazioni in cui non è disponibile una cura definitiva; in ogni caso, dovrebbero essere effettuate l'infusione di octreotide e la terapia endoscopica prima del posizionamento. Altra possibilità terapeutica infine include il posizionamento transgiugulare di uno stent porto-cavale intraepatico

(SPIT): si tratta di una procedura di radiologia interventistica in cui uno stent metallico espandibile viene posizionato tra le vene epatiche e la vena porta per ridurre la pressione portale. Le indicazioni sono l'emorragia che non risponde alla legatura o alla scleroterapia e l'emorragia intrattabile.

- la gestione del coma epatico, attraverso aspirazione del contenuto ematico gastrico e lavaggio intestinale (sondino nasogastrico), restrizione proteica e somministrazione di soluzioni ev di aminoacidi ramificati, lattulosio per os o per clistere, soppressione della flora intestinale che forma ammoniaca con la somministrazione di antibiotici come la rifaximina o anche il metronidazolo.
- la profilassi dell'emorragia da varice, utilizzando betabloccanti non selettivi (es. propranololo, nadololo).

Occorre considerare infine il trapianto epatico nell'insufficienza epatica terminale.

Letture di approfondimento

- De Luca P. "Medicina Clinica" - Enea Edizioni 2016.
- Gasbarrini G. "Trattato di Medicina Interna" - Verduci Editore 2011.
- Goldman-Cecil "Medicina Interna" - Edra Edizioni 2017.
- Harrison "Principi di Medicina Interna" - Casa Editrice Ambrosiana 2017.
- Nuti R., Caniggia A. "Metodologia Clinica" - Minerva Medica 2002.
- Papadakis M.A. et Al. "Current Medical Diagnosis & Treatment" - Piccin 2015.
- Rugarli C. "Medicina Interna Sistemática" - Edra Masson Edizioni 2015.
- Siegenthaler W. "Diagnosi differenziale" - UTET 2010.