

Rf.GIONE
.4BREZZO



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Cirrosi Epatica

REGIONE ABRUZZO



Direttore ASR Abruzzo
Dott. Pierluigi Cosenza

ASR Abruzzo

Dott.ssa Tiziana Di Corcia

Dott.ssa Sara Fimiani

Dott.ssa Anita Saponari

Dott. Vito Di Candia

Dipartimento Sanità

Dott.ssa Virginia Vitullo

Gruppo Tecnico di Lavoro

Dott. Carmelo Barbera

Dott.ssa Antonella Bonitatibus

Dott. Pierluigi Cacciatore

Prof. Francesco Cipollone

Dott. Francesco Delle Monache

Dott.ssa Alessandra Ferri

Dott. Nerio Iapadre

Dott. Adriano Lauri

Dott.ssa Stefania Mastropietro (Coordinatrice)

Dott. Fabrizio Narcisi

Prof. Matteo Neri

Dott.ssa Valeria Pace Palitti

Dott. Walter Palumbo

Dott.ssa Patrizia Saltarelli

Dott.ssa Rosa Scipioni

INDICE

INTRODUZIONE	3
1. EPIDEMIOLOGIA.	3
2. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE.	5
2.1 FASE DELLA DIAGNOSI	6
2.1.1 Ruolo del Medico di Medicina Generale.	7
2.1.2 Ruolo dello Specialista	8
2.1.3 Counselling.....	11
2.2 FASE DELLA TERAPIA.....	13
2.3 FASE DEL FOLLOW-UP.....	14
3. GESTIONE E MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE.....	17
3.1 ASCITE.....	17
3.2 LE INFEZIONI NELLA CIRROSI EPATICA.	22
3.3 IPERTENSIONE PORTALE.....	32
3.4 SINDROME EPATOPOLMONARE	48
3.5 IPERTENSIONE PORTOPOLMONARE	49
3.6 INSUFFICIENZA RENALE ACUTA	50
3.7 SINDROME EPATORENALE.....	52
3.8 ENCEFALOPATIA EPATICA.	55
3.9 CARDIOMIOPATIA CIRROTICA.....	61
3.10 INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA SU CRONICA (ACLF)	70
3.11 EPATOCARCINOMA.	77
3.11.1 Epidemiologia	77
3.11.2 Percorso per segmentazione.....	79
4. CURE PALLIATIVE E CIRROSI EPATICHE.....	89
5. INDICATORI.....	96



INTRODUZIONE

La gestione del paziente con malattia cronica richiede lo sviluppo di modelli organizzativi strutturati ma al tempo stesso flessibili ed in grado di rispondere alle specifiche e mutuabili necessità del paziente lungo il decorso della sua malattia, basandosi su una costante interazione e integrazione tra “medicina del territorio” e “medicina ospedaliera”. La cirrosi epatica, come modello classico di patologia cronica, rappresenta l'evoluzione, nell'arco di alcuni decenni, di patologie epatiche croniche infiammatorie e/o degenerative, la maggior parte delle quali sono oggi controllabili o curabili. Allo stesso tempo, alcune forme di cirrosi possono essere efficacemente controllate, così come possono essere gestite per tempi più lunghi le complicanze della malattia.

Lo scopo del presente documento è quello di fornire un modello organizzativo adeguato alla presa in carico e alla gestione del paziente affetto da cirrosi epatica mediante la condivisione di uno strumento omogeneo, organizzativo, clinico ed assistenziale.

I principali obiettivi del PDTA sono rappresentati da: a) individuazione precoce del paziente cirrotico e presa in carico da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) e dello Specialista b) uniformità diagnostica, terapeutica e di follow up; c) prevenzione del ritardo nel riferimento del paziente allo specialista; d) scelta condivisa di trattamento sostitutivo in ciascun paziente (trapianto da donatore cadavere o vivente); e) sensibilizzazione e informazione al paziente e ai suoi familiari/caregiver sui fattori di rischio modificabili.

Il presente documento si propone di ottimizzare l'assistenza al paziente cirrotico rendendo, in tal modo, possibile una presa in carico globale del malato mediante il corretto utilizzo delle risorse dedicate e la cooperazione e collaborazione tra MMG e Specialista. Sono definite le indagini cliniche, laboratoristiche e strumentali necessarie per l'inquadramento del paziente affetto da cirrosi, in particolare volte a definire la causa e la stadiazione e le misure terapeutiche possibili e necessarie per rallentare la progressione del danno epatico e consentire un adeguato equilibrio clinico e metabolico fino allo stadio più avanzato della insufficienza epatica cronica.

1. EPIDEMIOLOGIA

In Italia la Cirrosi Epatica presenta un'incidenza stimata approssimativamente in 30-60 casi ogni 100.000 abitanti per anno ed un tasso di prevalenza dello 0.3% sulla popolazione totale.

Tali dati fanno presupporre che in Regione Abruzzo i casi incidenti siano stimabili in 390-780 con una prevalenza di circa 3.900 pazienti (Dati Istat 2020). La distribuzione della prevalenza nelle diverse fasce di età dimostra che la malattia colpisce la popolazione giovane-adulta (25-54 anni) in misura relativamente maggiore rispetto ad altre patologie croniche invalidanti, come le malattie cardiovascolari e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Essa rappresenta, pertanto, un grave problema sanitario, a causa



sia della sua elevata mortalità, sia degli elevati costi diretti e indiretti sul piano socio-sanitario. A fronte di questi numeri, l'impatto in termini di mortalità di questa malattia cronica multifattoriale è molto pesante: 170.000 decessi in Europa ogni anno, circa 15.000 solo in Italia e circa 1.000 cirrotici all'anno subiscono il trapianto di fegato. La mortalità si è dimezzata negli ultimi 30 anni come conseguenza in particolare della riduzione del numero di nuovi infetti con HBV e HCV nel corso del tempo. In Italia, infatti, quest'ultima ha avuto un forte incremento tra il 1960 e la seconda metà degli anni '70, per poi mostrare una tendenza alla riduzione; questa tendenza ha determinato un tasso di mortalità annuo da 14,8 per 100.000/abitanti nel 1961, a circa 40 alla fine degli anni '70 ed infine inferiore a 20 nel 1998.

La cirrosi epatica è tra le prime 5 cause di morte nei soggetti in età a maggiore attività produttiva (25-54 anni), superiore a quelle di altre malattie molto diffuse come infarto del miocardio, malattie cerebrovascolari, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva e insufficienza renale cronica.

Le malattie epatiche sono un problema frequente nella pratica clinica quotidiana. La loro presenza è in genere avvertita solo dopo l'esecuzione di test ematici in quanto le epatopatie sono generalmente asintomatiche.

Nei pazienti con alterazione enzimatica, va distinto il danno epatocellulare e quello colestatico: nel primo caso gli epatociti danneggiati rilasciano nel circolo sanguigno enzimi intracellulari, i più rappresentativi dei quali sono l'aspartato amino transferasi (AST) e l'alanina amino transferasi (ALT); nel secondo caso l'ostruzione intra- o extraepatica dei dotti biliari determina l'induzione della sintesi della fosfatasi alcalina (FA) e della gammaglutamiltranspeptidasi (GGT).

In Abruzzo le principali cause di ipertransaminasemia in pazienti asintomatici sono le epatiti virali croniche, da virus B e C e l'emergente virus E in particolari categorie di pazienti; segue il danno da alcol, mentre un aumento persistente dei livelli di transaminasi non-virus, non-alcol correlato può riconoscere molteplici cause, diverse per prevalenza e rilevanza clinica. La causa più frequente nella popolazione generale è la steatosi epatica non alcolica (NAFLD), condizione clinica che può evolvere in steatoepatite (NASH) e cirrosi. Nella Regione Abruzzo è stata di recente confermata una prevalenza estremamente elevata di epatopatia cronica correlata ad infezione da HCV, con punte del 5% in ampie fasce di età nella popolazione residente. Nell'ambito di questa popolazione, in larga misura inconsapevole della propria condizione ed in altrettanto larga misura destinata a sviluppare un danno d'organo, epatico e/o extraepatico, da HCV, è importante, alla luce del modificato contesto epidemiologico e delle nuove disponibilità di cura, aumentare le azioni sistematiche e proattive di screening, che possano permettere non solo di identificare gli infetti, ma anche di garantirne una valida e costante aggregazione al continuum di cure ed azioni preventive che, uniche, possono in prospettiva ridurre il carico assistenziale delle patologie da infezioni epatotrope. Segue, con una prevalenza altrettanto recentemente rivalutata, l'infezione cronica da HBV, per il contributo di prevalenza della popolazione di recente integrazione e proveniente da altre aree geografiche ad alta prevalenza. Si segnala anche l'emergente infezione del virus E dell'epatite responsabile di forme prevalentemente acute

in particolari cluster di pazienti (immunodepressi, post-trapianto, anziani, donne gravide etc). Altre cause di ipertransaminasemia non-virus, non-alcol correlate, sono quelle secondarie a celiachia, emocromatosi, epatiti autoimmuni, malattia di Wilson, colangite biliare primitiva, colangite sclerosante, ed il deficit di alfa-1-antitripsina.

Alcune di queste condizioni sono suscettibili di trattamenti efficaci, motivo per cui è importante formulare una diagnosi precoce. Tale considerazione vale soprattutto per le infezioni croniche da HCV ed HBV che, alla luce della recente evoluzione terapeutica, sono suscettibili di pieno controllo clinico se precocemente diagnosticate. Non sono invece disponibili dati epidemiologici per valutare la prevalenza di ipertransaminasemia da farmaci o altri xenocomposti, la cui individuazione nel singolo paziente è basata sulla storia clinica e sulla sospensione del composto sospettato.

2. DEFINIZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

La cirrosi epatica è spesso priva di sintomi. Non è infrequente rilevare alterazioni delle transaminasi in corso di esami del sangue effettuati per altri motivi o per controlli routinari, tuttavia la prima manifestazione clinica dei pazienti con cirrosi può essere caratterizzata da importanti complicazioni come l'emorragia, l'ascite, la peritonite batterica spontanea o encefalopatia epatica. E' possibile però notare una serie di manifestazioni cliniche e di segni indiretti che possono far sospettare la presenza di una malattia di fegato, come schematizzato nella tabella seguente.

Tabella 1. Principali manifestazioni cliniche della Cirrosi Epatica.

Ittero	Compare generalmente quando il livello sferica di bilirubina supera 3 mg/dl
Spider angiomi (spider naevi)	Incremento estradiolo, per una ridotta degradazione dell'ormone da parte del fegato
Fegato Nodulare	Consequente alla rigenerazione del fegato irregolare
Splenomegalia	Iperensione portale con congestione splenica
Ascite	Iperensione portale
Caput medusae	Iperensione portale con la riapertura della vena ombelicale
Eritema Palmare	Incremento estradiolo, per una ridotta degradazione dell'ormone da parte del fegato
Unghie Bianche	Ipoalbuminemia, riduzione delle proteine
Contrattura di Dupuytren	Correlata ad assunzione di alcool o nel diabete. Dovuta allo stress ossidativo
Ginecomastia, perdita di capelli nel maschio	Alterazioni ormonali
Ipogonadismo (<i>alterazioni genitali, soprattutto maschili</i>)	Effetto tossico diretto di alcol o ferro
Flapping tremore (Asterix)	Encefalopatia epatica, disinibizione dei motoneuroni
Foetor Hepaticus	Insufficienza epatica
Anoressia, affaticamento, Perdita di peso	Metabolismo catabolico
Diabete tipo 2	Alterata regolazione del glucosio da parte del fegato

Il PDTA della Cirrosi Epatica si articola nelle seguenti fasi:

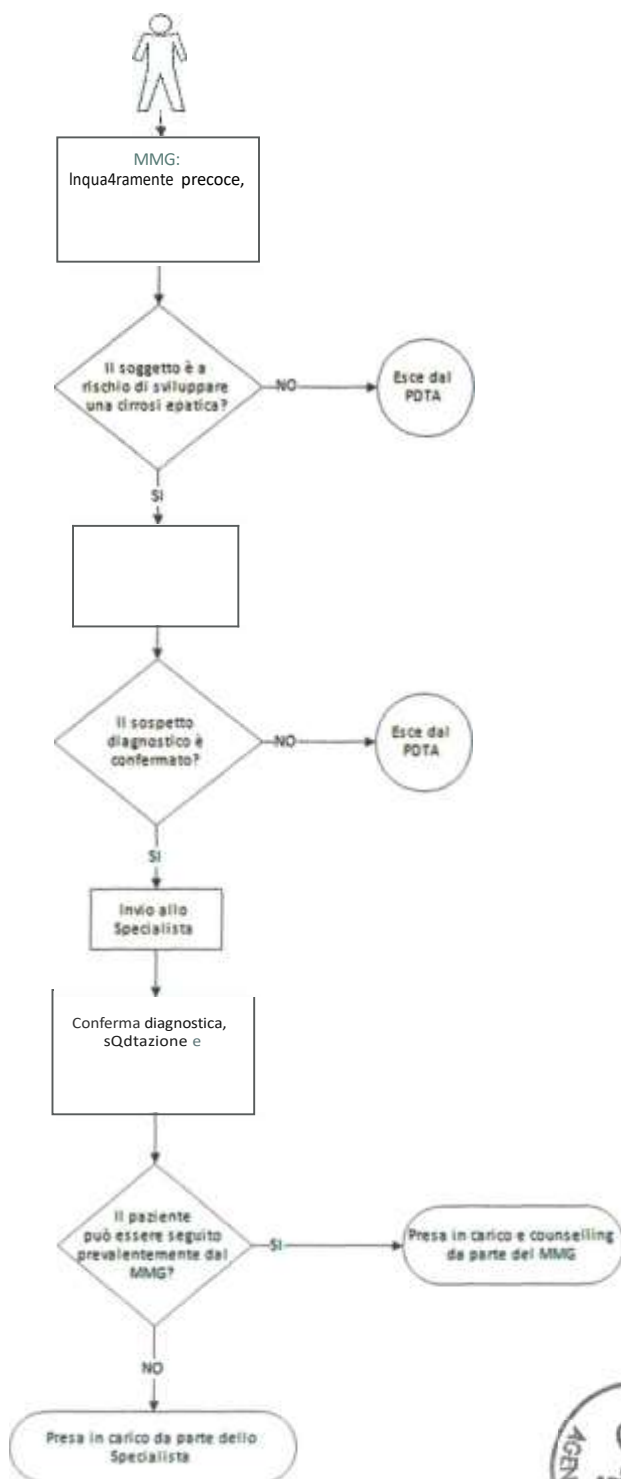
- Fase della diagnosi;
- Fase della terapia;
- Fase del follow-up.



2.1 FASE DELLA DIAGNOSI

Nell'ambito dell'approccio sequenziale al paziente con sospetto di Cirrosi Epatica appare necessaria una gestione condivisa basata sulla stretta collaborazione tra MMG e Medico Specialista, attraverso l'individuazione dei rispettivi compiti, affinché il percorso del paziente sia caratterizzato da appropriatezza diagnostico-terapeutica (Figura 1)

Figura 1. Fase della Diagnosi



2.1.1 Ruolo del Medico di Medicina Generale

Il MMG ha il compito fondamentale di:

1. Identificare precocemente i soggetti con epatopatia cronica a rischio evolutivo (case finding);
2. Identificare i pazienti da avviare allo Specialista per la stadiazione della malattia e la definizione del programma di cura e monitoraggio;
3. Gestire efficacemente i pazienti con cirrosi epatica considerando che quest'ultima spesso non presenta manifestazioni cliniche fino al comparire delle complicanze;
4. Informare il paziente;
5. Favorire l'integrazione con i servizi ospedalieri per la gestione del paziente (aderenza al programma terapeutico e di monitoraggio, gestione delle comorbidità che possono condizionare e/o interferire con la prognosi).

Le categorie di soggetti a rischio di sviluppare cirrosi epatica e che quindi devono essere sottoposte a valutazione clinico-laboratoristica-strumentale sono:

- Portatori di malattia epatica cronica da virus epatitico maggiore (HBV, HCV, HDV);
- Soggetti dediti cronicamente all'alcol;
- Pazienti affetti da epatopatia cronica metabolica con transaminasi elevate e/o fibrosi (NASH);
- Portatori di alterazioni del metabolismo del ferro o del rame;
- Pazienti affetti da malattia epatica di natura autoimmune;
- Portatori cronici di elevazione degli indici epatici in assenza di una causa identificata;
- Soggetti in cui l'indice APRI (AST/Piastrine) sia $>1.5-2$;
- Pazienti con rapporto AST/ALT >1 , laddove siano state escluse le forme autoimmuni e le forme alcoliche.

Nel percorso diagnostico il MMG deve porre, inoltre, particolare attenzione alla possibile concomitanza di due o più cause di malattia epatica cronica nello stesso paziente, all'uso cronico di farmaci e/o rimedi alternativi epatotossici, alla ricerca dettagliata del consumo di alcol e all'anamnesi familiare positiva per patologie epatiche. L'inquadramento diagnostico da parte del MMG prevede la ricerca delle alterazioni laboratoristiche di I livello come rappresentate nella tabella seguente (Tab. 2).

Tabella 2. Alterazioni laboratoristiche di I livello da ricercare in caso di epatopatia cronica

Emocromo	Abuso alcol (/ MCV); Cirrosi (PLT, RGB)
Gamma-GT	Abuso alcol, farmaci epatotossici (T)
HCV Ab	Epatite virale C
HBs Ag	Epatite virale B
Protidogramma	Epatite autoimmune (gammopatia policlonale), deficit α_1 -antitripsina (4 a-1 globuline)
Sideremia- Transferrina- Ferritina	Emocromatosi ($>45\%$ saturazione transferrina); alcol (/ ferritina)
Glicemia-Colesterolo-Trigliceridi	Steatosi (NAFLD/NASH)
Bilirubina-Fosfatasi alcalina -gGT	Colestasi (CBP, CSP, ...)



In base ai risultati ottenuti dalle indagini di I livello, il MMG può inviare il paziente allo Specialista tramite prescrizione su ricettario SSR di **“prima visita epatologica”** specificando il quesito clinico o, in base alle proprie competenze, può richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici di II livello, come di seguito elencati (Tab. 3).

Tabella 3. Alterazioni laboratoristiche di II livello da ricercare in caso di epatopatia cronica

HBV-DNA	Epatite HBV
HCV-RNA	Epatite HCV
Ceruloplasmina	M. Di Wilson (<40 aa) (4)
α1-antitripsina	deficit α1-antitripsina ()
Autoanticorpi: ANA, SMA, LKM-1, LC-1, p-ANCA; AMA, sp100, gp210	Epatite autoimmune Colangite biliare primitiva Colangite sclerosante

Le indagini laboratoristiche riportate sono spesso fortemente indicative di malattia epatica cronica. Una volta completate le indagini di I e II livello il paziente viene inviato allo Specialista, possibilmente dopo aver già eseguito un'ecografia dell'addome. Nella tabella seguente (Tab. 4) sono indicate le principali alterazioni ecografiche indicative di cirrosi epatica.

Tabella 4. Principali alterazioni dell'imaging ecografico indicative di cirrosi epatica

Ipertrafia del lobo caudato	Splenomegalia
Margini epatici irregolari	Dilatazione vena porta (diametro > 11 mm)
Volume epatico ridotto	Flusso ematico epatofugo al colordoppler
Riduzione calibro vene sovraepatiche	

2.1.2 Ruolo dello Specialista

Compito dello specialista è quello di inquadrare in maniera accurata la malattia epatica e impostare il successivo monitoraggio e le scelte terapeutiche da perseguire.

Il setting assistenziale più appropriato per eseguire gli accertamenti diagnostici è il regime ambulatoriale. Il Day Hospital diagnostico risulta appropriato, come previsto all'art. 43 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017, solo per l'esecuzione di esami su pazienti che, per particolari condizioni di rischio, richiedono monitoraggio clinico prolungato; accertamenti diagnostici a pazienti non collaboranti che richiedono un'assistenza dedicata e l'accompagnamento da parte di personale della struttura negli spostamenti all'interno della struttura stessa.

L'Ambulatorio si colloca in Presidio Ospedaliero pubblico dotato preferibilmente di ecografo, TAC, FIBROSCAN, RMN con mdc epatospecifico, servizio di endoscopia, laboratorio di immunologia e di genetica.

Le figure professionali coinvolte nell'attività dell'ambulatorio sono: Medico specialista in

Infettive/Gastroenterologia/Medicina Interna con formazione ed esperienza specifica. Possono, inoltre, essere consultati altri specialisti, tra cui Dietista/Nutrizionista.

Il paziente accede all'Ambulatorio mediante impegnativa del MMG o di altro Specialista del SSN, per "prima visita epatologica" presentata al CUP di I livello.

La diagnosi deve necessariamente partire dall'anamnesi personale (es. malattie epatiche, storia di HIV), sociale (es. uso di alcol, uso di droghe) e familiare (es. malattie epatiche, neoplasie), storia di viaggi, occupazione (esposizione a sostanze chimiche).

Spesso la cirrosi biliare primitiva si associa a tiroidite autoimmune di Hashimoto, sindrome di Sjogren, celiachia, sclerosi sistemica oppure a malattia infiammatoria cronica intestinale. Una storia di politrauma e/o ricovero in terapia intensiva può essere all'origine della colangite sclerosante secondaria. Un'esposizione prolungata a vernici, oli e gas industriali è frequente nella colangite IgG4-associata. Una cosiddetta DILI (Drug-induced Liver Injury) può essere dovuta a farmaci (es. paracetamolo, statine, contraccettivi orali, amoxicillina/acido clavulanico, trimetropim/cotrimossazolo, steroidi, azatioprina), ma anche a preparazioni a base di erbe, lassativi, ecc.

L'esame obiettivo deve includere oltre alla presenza di ittero la ricerca di epatosplenomegalia, xantelasma, eritema palmare e plantare, dita a bacchetta di tamburo, lesioni da grattamento, ginecomastia, spider nevi, asterissi e confusione mentale e ascite nella cirrosi scompensata.

Gli esami di laboratorio da eseguire nella valutazione iniziale dell'ittero sono bilirubina totale e frazionata, emocromo, GOT, GPT, fosfatasi alcalina, gamma-GT, PT e/o INR, albumina, proteine. La bilirubina frazionata è necessaria per distinguere tra bilirubina coniugata e non coniugata. L'emocromo ed eventualmente uno striscio di sangue periferico permettono di accertare la presenza di emolisi e il riscontro di anemia e trombocitopenia caratteristici nella cirrosi scompensata. Elevati valori di GOT e GPT indicano danno epatocellulare, tuttavia possono essere normali nelle epatopatie croniche. L'incremento di fosfatasi alcalina si associa a ostruzione biliare, ma anche ad altre patologie di rene, ossa, intestino e placenta. I valori di gamma-GT sono aumentati in presenza di ostruzione biliare e di danno epatico, ma anche nelle patologie pancreatiche, nell'infarto miocardico, nelle malattie renali e nel diabete mellito.

Se l'eziologia dell'ittero è ancora sconosciuta dopo la prima valutazione ematochimica, per la diagnosi differenziale è necessario eseguire: markers virali; ricerca auto-anticorpi ASMA, AMA, ANA, p-ANCA, Ig sieriche, anti-LKM1; dosaggio sideremia, ferritina e percentuale di saturazione transferrina; rame urinario e cerulo plasmina; elettroforesi sieroproteica.

L'ecografia è l'esame strumentale di prima linea nel paziente con ittero poiché permette di evidenziare presenza o assenza di dilatazione delle vie biliari. Colangiormn e/o ERCP sono indicate per la visualizzazione dell'albero biliare intra ed extraepatico. L'ecoendoscopia può essere utilizzata in associazione all'ERCP per la valutazione di ostruzione del dotto epatico comune e per definirne la natura (massa o litiasi).



La biopsia epatica è indicata nel caso di positività dei test sierologici per stadiazione dell'epatopatia o, in caso di negatività dei test sierologici, per la diagnosi dell'epatopatia oltre che per la stadiazione, comunque in tutti i casi in cui l'esecuzione della biopsia risulti necessaria al fine della scelta terapeutica e della prognosi.

Tabella 5. Ulteriori indagini di esclusiva competenza specialistica

FIBROSCAN e studio della fibrosi	Breath test di funzione epatica
TAC	Biopsia epatica
RMN	Paracentesi
Colangio-RMN	EGDS
ERCP	Cateterismo vene epatiche

Una volta confermata la diagnosi di Cirrosi Epatica, lo Specialista effettua la stadiazione del paziente mediante la classificazione di Child-Pugh (Tab. 6), che, pur rappresentando pazienti in maniera statica, risulta essere un valido strumento per inquadrare anche prognosticamente il paziente cirrotico.

Tabella 6. Criteri classificativi di Child-Pugh

Punti	1	2	3
Encefalopatia	Assente	Lieve	Severa
Tempo di Prothrombina (tNR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Albuminemia (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8

In base alla sommatoria dei punti attribuiti ai 5 differenti parametri, il paziente può essere classificato in Child-Pugh A, B o C, se totalizza rispettivamente <6, 7-9 o >10 punti. I pazienti in classe A avrebbero una stima di sopravvivenza a 1 anno del 100%, quelli in classe B dell'80% e quelli in classe C del 45%. Queste stime riguardano pazienti con classe di Child non modificata dai trattamenti.

Lo score di MELD (model for end stage liver disease) fornisce invece valide informazioni sulla mortalità per cirrosi ed è usato per assegnare ai pazienti il grado di priorità nelle liste per trapianto.

Una volta completato l'iter diagnostico, lo Specialista redige il certificato di patologia ai fini del riconoscimento, da parte dell'Azienda Sanitaria territorialmente competente, dell'esenzione per patologia

(ai sensi degli allegati 8 e 8bis al DPCM LEA del 12 gennaio 2017) e definisce il programma terapeutico tenendo conto della progressione della malattia, delle condizioni generali del paziente e delle comorbidità eventualmente presenti.

I pazienti con cirrosi epatica che devono essere seguiti prevalentemente dallo Specialista, per i quali lo stesso Specialista programma gli eventuali appuntamenti di controllo ambulatoriali con prenotazione tramite CUP di II livello di **“visita epatologica successiva alla prima”**, sono:

- Pazienti con infezione da HBV o HCV nel periodo di trattamento antivirale;
- Pazienti con manifestazioni extraepatiche da HCV (ad esempio, crioglobulinemia sintomatica);
- Pazienti con cirrosi scompensata, ovvero che abbiano presentato almeno un episodio di ascite, encefalopatia epatica, ittero, sanguinamento digestivo;
- Pazienti in classe B e C di Child;
- Pazienti in attesa di trapianto di fegato;
- Pazienti trapiantati (soprattutto follow-up dei primi 12 mesi);
- Pazienti con epatocarcinoma candidati a trattamento loco-regionale e/o a chemioterapia.

La presa in carico di questi pazienti può essere condivisa con il MMG per quanto riguarda la gestione del programma di monitoraggio antropometrico, bioumorale e strumentale (ecografia).

I pazienti che devono essere seguiti prevalentemente dal MMG sono:

- Pazienti con cirrosi epatica di classe A di Child in condizioni di stabilità (assenza di episodi di scompenso e/o complicanze) inclusi quelli con infezione da HBV in terapia con analoghi nucleo(s)tidici;
- Pazienti con cirrosi epatica che per età e presenza di comorbidità non hanno indicazione a trattamento eziologico (virale, ferodepletivo,...).

2.1.3 Counselling

La dichiarazione diagnostica di cirrosi epatica ha spesso un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti legato alla “paura” di una patologia evoluta e molto spesso ancora asintomatica (dunque scarsamente controllabile). Il MMG ha il compito importante di guidare il paziente ed i suoi familiari, in sintonia con lo Specialista, verso un intervento di educazione mirato a conoscere la malattia, a come intervenire e come controllarla, e che affianchi la prescrizione farmacologica. Obiettivo finale dell'intervento è l'empowerment, processo attraverso cui il soggetto acquisisce la conoscenza del problema necessaria per la partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche. Questo processo è ritenuto indispensabile per garantire la migliore aderenza al trattamento e la compliance del paziente.

Come in tutte le malattie croniche, il paziente ha necessità di certezze: deve sapere che la malattia spesso non è guaribile, che la prescrizione terapeutica richiede un monitoraggio e delle variazioni nel tempo. Deve inoltre essere informato che la terapia spesso prevede effetti collaterali, che la malattia può avere

complicanze trattabili con opzioni mediche e chirurgiche, che la partecipazione del paziente ed eventualmente dei familiari al processo terapeutico è indispensabile.

Ruolo fondamentale del MMG è quello di guidare il paziente verso una consapevole gestione del proprio problema. E' necessario a tal scopo:

- Spiegare come la cirrosi epatica sia una condizione cronica da non intendersi come malattia terminale;
- Illustrare quali sono i rischi evolutivi, la necessità di monitoraggio periodico e le possibilità terapeutiche;
- Informare sui fattori che possono favorire una più rapida progressione della malattia, motivando il paziente, ove necessario, a modificare le abitudini alimentari e lo stile di vita;
- Educare al corretto uso di farmaci, prodotti da banco, preparati di erboristeria ed omeopatia a potenziale effetto epatotossico;
- Educare alla gestione del rischio infettivo qualora presente;
- Informare sul ruolo dell'attività fisica e del riposo nelle diverse fasi della malattia.

Abitudini alimentari ed attività fisica

- La presenza di fattori di danno epatico (alcol, obesità, diabete, insulino-resistenza, dislipidemia, farmaci epatotossici) è in grado di accelerare la progressione della cirrosi, di ridurre le possibilità di successo terapeutico, di incrementare il rischio di epatocarcinoma e, non ultimo, di condizionare l'eleggibilità al trapianto di fegato laddove possibile.
- Prioritario è motivare il paziente all'astensione da tutte le bevande alcoliche (vino, birra, aperitivi, superalcolici).
- E' sempre opportuno consigliare una dieta varia ed equilibrata;
- In caso di sovrappeso, dislipidemia o accertata insulino-resistenza, motivare il paziente a ridurre l'introito di carboidrati a rapido assorbimento e di grassi animali.
- E' importante motivare il paziente a mantenere una costante attività fisica compatibile con le proprie condizioni cliniche generali (sport leggero, passeggiate a passo veloce) nei casi di Child A, ma di riposo e di evitare sforzi fisici in presenza di scompenso.

Gestione del rischio infettivo

Il MMG ha il compito di aiutare paziente e conviventi ad affrontare razionalmente il rischio infettivo nelle forme virali, evitando eccessivi allarmismi ma al contempo informando su eventuali comportamenti a rischio. Entrambi i virus HBV e HCV si trasmettono per contatto diretto di sangue così come può avvenire attraverso oggetti da taglio personali. Il virus HBV si trasmette attraverso i rapporti se “, entre il

rischio di infezione per il virus HCV nel caso di rapporti sessuali monogami è molto basso. Pertanto, è opportuno evitare:

- L'uso promiscuo di oggetti potenzialmente infetti (forbicine, rasoi, oggetti personali da taglio);
- Praticare tatuaggi e piercing in ambienti non controllati;
- Rapporti sessuali non protetti con partners multipli o potenzialmente a rischio di infezione, ecc...

Vaccinazioni consigliate

- Tutti i soggetti con cirrosi epatica devono effettuare lo screening per epatite A (HAV IgG) ed in caso di mancata esposizione devono effettuare la vaccinazione anti-epatite A;
- I pazienti portatori di infezione da HCV non esposti a HBV devono effettuare la vaccinazione antiepatite B;
- I pazienti con cirrosi epatica ed i pazienti trapiantati, se non presenti controindicazioni specifiche, devono essere sottoposti a vaccinazione stagionale contro l'influenza, vaccinazione anti-pneumococcica e contro agenti causali pandemici.

Indicazioni a familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica

- L'azione di counselling del MMG deve essere estesa anche a familiari e conviventi;
- I familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica da HBV e HCV devono essere sottoposti a screening sierologico;
- I familiari/conviventi senza marcatori di esposizione al virus HBV devono effettuare la vaccinazione;
- I familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica e di pazienti trapiantati devono essere vaccinati contro l'influenza, lo pneumococco e contro agenti causali pandemici.

2.2 FASE DELLA TERAPIA

Si rimanda alle indicazioni esplicitate nel Capitolo 3: "Gestione e monitoraggio delle complicanze".

2.3 FASE DEL FOLLOW-UP

Il paziente affetto da cirrosi epatica necessita di un programma di stretta sorveglianza per la diagnosi precoce delle complicanze della malattia. Le cure e l'intensità dell'assistenza medica in caso di cirrosi epatica dipendono principalmente dallo stadio di malattia, dalla presenza di complicanze e dal grado di autosufficienza.

I profili di monitoraggio per i pazienti la cui gestione è affidata prevalentemente al MMG sono di seguito riportati:

- Controllo a cadenza semestrale di:
 - Transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, bilirubina, albuminemia, creatinina, sodiemia, potassiemia, INR, emocromo;
HBV-DNA (nei soggetti in trattamento con analoghi). Qualora fosse necessario avviare trattamenti immunosoppressivi, il potenziale portatore di infezione occulta da HBV deve essere inviato a valutazione epatologica specialistica prima dell'inizio di tali trattamenti al fine di definire il rischio di riattivazione virale e impostare un adeguato monitoraggio virologico o trattamento antivirale di profilassi.
 - Ecografia addome con ecocolordoppler della vena porta e dei vasi splancnici. In presenza di variazioni importanti dell'imaging è opportuno che il paziente venga rivalutato dallo specialista. La comparsa di ipertensione portale deve indurre alla verifica dell'eventuale presenza di varici esofagee attraverso l'esecuzione di una esofagogastrosopia.

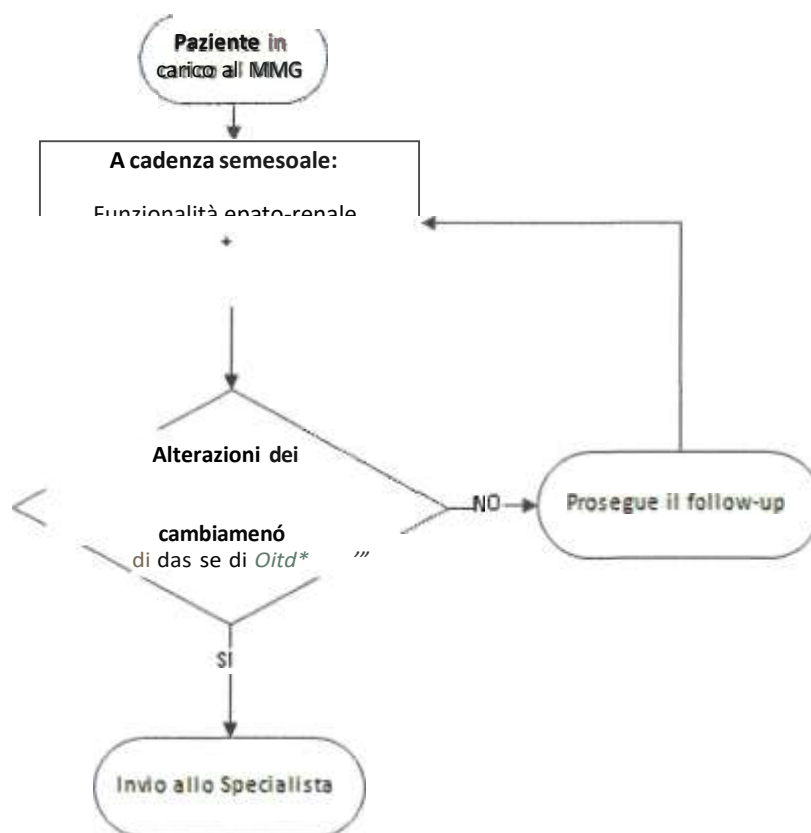
Tuttavia, in considerazione della continua evoluzione delle conoscenze e della ricerca farmacologica, è auspicabile che, anche in assenza di modificazioni del profilo di malattia, i pazienti con cirrosi epatica compensata effettuino una visita specialistica con cadenza semestrale, al fine di rivalutare lo stadio e le caratteristiche della malattia e/o riconsiderare le eventuali indicazioni terapeutiche.

La comparsa di alterazioni significative dei parametri biochimici, di immagini ecografiche, di cambiamento di classe di Child, sono tutte condizioni necessitanti una rivalutazione urgente da parte dello Specialista.

Nella figura seguente (Fig. 2) viene schematizzato il percorso di follow-up per i pazienti in carico al MMG.



Figura 2. Fase del follow-up — Pazienti presi in carico dal MMG

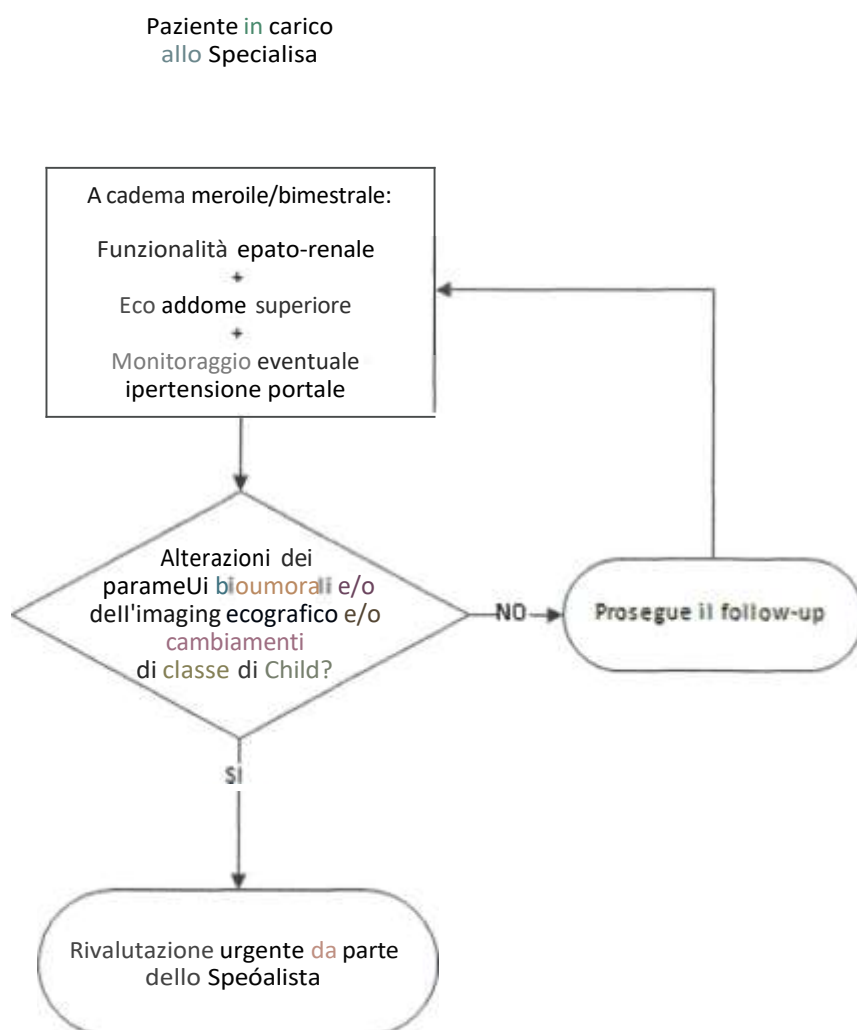


I pazienti con cirrosi epatica in carico allo Specialista (Fig. 3) richiedono controlli dei seguenti parametri ematici ed ecografici:

- Funzionalità epatica e renale (transaminasi, g-GT, fosfatasi alcalina, protidogramma, bilirubina totale e frazionata, INR, emocromo, creatinina, sodiemia, potassiemia);
- Ecografia dell'addome superiore.

I controlli biumorali di funzione epatica e strumentali (ecografia) sono raccomandati ogni 6 mesi per i soggetti in classe A di Child, più ravvicinati per quelli in classe B e C mensili/(trimestrali). In questi ultimi si aggiunge anche il monitoraggio dell'eventuale ipertensione portale (ecocolordoppler, esofagogastrosopia).

Figura 3. Fase del follow-up — Pazienti presi in carico dallo Specialista



3. GESTIONE E MONITORAGGIO DELLE COMPLICANZE

3.1 ASCITE

Figura 4. Classificazione dell'ascite

kdrt. MIB 4xits: Itls aly dettzuble byultaoua4 eumin«tiox

dlstatuloaofèb4omck

Paracentesi

- Si raccomanda una paracentesi diagnostica in tutti i pazienti con ascite di grado 2 o 3 di nuova insorgenza, o in quelli ospedalizzati per peggioramento dell'ascite o per qualsiasi complicanza della **CIFFO**ij
- La conta dei neutrofili e la coltura del liquido ascitico (flaconi per emocoltura da inoculazione al letto con 10 ml di liquido ciascuno) devono essere eseguiti per escludere la peritonite batterica. E' necessaria una conta dei neutrofili superiore a 250 cellule/mcl per diagnosticare la peritonite batterica spontanea;
- La misurazione della concentrazione di proteine totali ascitiche dovrebbe essere eseguita per identificare i pazienti a più alto rischio di sviluppare peritonite batterica spontanea;
- Quando la causa dell'ascite non è immediatamente evidente e/o quando si sospettano condizioni diverse dalla cirrosi deve essere calcolato il gradiente siero ascite della albumina (SAAG);
- La citologia dovrebbe essere eseguita per differenziare l'ascite correlata a neoplasie maligne da quelle non maligne.

Ascite non complicata (grado 1 e 2)

- Si raccomanda una moderata restrizione dell'assunzione di sodio (80—120 mmol/giorno, corrispondenti a 4,6—6,9 g di sale) nei pazienti con ascite moderata e non complicata. Questo è generalmente equivalente a una dieta senza sale aggiunto, evitando i pasti preparati in precedenza. Si raccomanda inoltre un'adeguata educazione nutrizionale dei pazienti su come gestire il sodio nella dieta;
- Le diete con un contenuto di sodio molto basso (<40 mmol/giorno) dovrebbero essere evitate, poiché favoriscono le complicanze indotte dai diuretici e possono mettere in pericolo lo stato nutrizionale del paziente);
- Il riposo a letto prolungato non può essere raccomandato perché non ci sono prove sufficienti che sia benefico nel trattamento dell'ascite;



- I pazienti con il primo episodio di ascite di grado 2 (moderata) devono ricevere un farmaco anti-mineralcorticoide da solo, iniziando da 100 mg/giorno con aumenti graduali ogni 72 h (in incrementi di 100 mg) fino a un massimo di 400 mg/die se non è presente una risposta a dosi più basse;
- Nei pazienti che non rispondono agli antimineralocorticoidi, (una riduzione del peso corporeo inferiore a 2 kg / settimana), o nei pazienti che sviluppano iperkaliemia, la furosemide deve essere aggiunta a una dose graduale crescente da 40 mg/die fino a un massimo di 160 mg/die (con incrementi di 40 mg);
- I pazienti con ascite di lunga data o ricorrente devono essere trattati con una combinazione di un farmaco anti-mineralcorticoide e furosemide, la cui dose deve essere aumentata sequenzialmente in base alla risposta;
- La torasemide può essere somministrata a pazienti che presentano una debole risposta alla furosemide;
- Durante la terapia diuretica si raccomanda una perdita di peso massima di 0,5 kg / die nei pazienti senza edema e di 1 kg/die nei pazienti con edema;
- Una volta che l'ascite si è ampiamente risolta, la dose di diuretici deve essere ridotta alla dose efficace più bassa;
- Durante le prime settimane di trattamento i pazienti devono essere sottoposti a frequenti controlli clinici e biochimici in particolare alla prima presentazione;
- In pazienti che presentano emorragia gastrointestinale, insufficienza renale, encefalopatia epatica, iponatremia o alterazioni della concentrazione sierica di potassio, queste anomalie devono essere corrette prima di iniziare la terapia diuretica. In questi pazienti, devono essere eseguite con cautela l'inizio della terapia diuretica e frequenti valutazioni cliniche e biochimiche. La terapia diuretica è generalmente sconsigliata nei pazienti con encefalopatia epatica manifesta persistente;
- I diuretici devono essere sospesi se si sviluppano iponatremia grave (concentrazione sierica di sodio <125 mmol/L), AKI, peggioramento dell'encefalopatia epatica o crampi muscolari invalidanti;
- La furosemide deve essere interrotta in caso di ipopotassiemia grave (<3 mmol/L). Gli antimineralocorticoidi devono essere sospesi in caso di iperkaliemia grave (> 6 mmol/L);
- L'infusione di albumina o la somministrazione di baclofen (10 mg/giorno, con un aumento settimanale di 10 mg/giorno fino a 30 mg/giorno) sono raccomandate nei pazienti con crampi muscolari.

Ascite grado 3

Figura 5. Controindicazioni alla paracentesi

-
- Uncooperative patient
 - Abdominal skin infection at the proposed puncture sites
 - Pregnancy
 - Severe coagulopathy (accelerated fibrinolysis or disseminated intravascular coagulation)
 - Severe bowel distension
-

- La LVP (Large Volume Paracentesis) è la terapia di prima linea nei pazienti con ascite di grandi dimensioni (ascite di grado 3), che deve essere completamente rimossa in una singola seduta;
- La LVP dovrebbe essere seguita dall'espansione del volume plasmatico per prevenire la disfunzione cardiocircolatoria post-paracentesi (PPCD);
- Nei pazienti sottoposti a LVP superiore a 5 L di ascite, l'espansione del volume plasmatico deve essere eseguita mediante infusione di albumina (8 g/L di ascite rimossa), poiché è più efficace di altri espansori plasmatici, che non sono raccomandati per questa procedura;
- Nei pazienti sottoposti a LVP inferiore a 5 L di ascite, il rischio di sviluppare PPCD è basso. Tuttavia, è generalmente accettato che questi pazienti debbano comunque essere trattati con albumina a causa delle incertezze sull'uso di espansori plasmatici alternativi;
- Dopo LVP, i pazienti devono ricevere la dose minima di diuretici necessaria per prevenire la recidiva di ascite;
- Quando necessario, la LVP dovrebbe essere eseguita anche in pazienti con AKI o SBP.

Farmaci controindicati nella ascite

- I farmaci antinfiammatori non steroidei non dovrebbero essere usati in pazienti con ascite a causa dell'alto rischio di sviluppare ulteriore ritenzione di sodio, iponatremia e AKI;
- Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dell'angiotensina II o i bloccanti del recettore α_1 -adrenergico non devono essere generalmente utilizzati nei pazienti con ascite a causa dell'aumentato rischio di insufficienza renale;
- L'uso di aminoglicosidi è sconsigliato, poiché sono associati ad un aumentato rischio di AKI. Il loro uso dovrebbe essere riservato a pazienti con infezioni batteriche gravi che non possono essere trattate con altri antibiotici;
- In pazienti con ascite e funzionalità renale preservata, l'uso di mezzi di contrasto non sembra essere associato ad un aumentato rischio di compromissione renale. Non sono disponibili dati sufficienti nei pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, si raccomanda un uso cauto dei mezzi di contrasto e l'uso di misure preventive per l'insufficienza renale.

Ascite refrattaria



Figura 6. Definizione e criteri diagnostici dell'ascite refrattaria nella cirrosi

Definition	
Diuretic-resistant ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of a lack of response to sodium restriction and diuretic treatment
Diuretic-intractable ascites	Ascites that cannot be mobilized or the early recurrence of which cannot be prevented because of the development of diuretic-induced complications that preclude the use of an effective diuretic dosage
Diagnostic criteria	
Treatment duration	Patients must be on intensive diuretic therapy (spironolactone 400 mg/day and furosemide 160 mg/day) for at least one week and on a salt-restricted diet of less than 90 mmol/day
Lack of response	Mean weight loss of <0.8 kg over four days and urinary sodium output less than the sodium intake
Early ascites recurrence	Reappearance of grade 2 or 3 ascites within four weeks of initial mobilisation
Diuretic-induced complications	Diuretic-induced hepatic encephalopathy is the development of encephalopathy in the absence of any other precipitating factor Diuretic-induced renal impairment is an increase of serum creatinine by >100% to a value >2 mg/dl (177 µmol/L) in patients with ascites responding to treatment Diuretic-induced hyponatremia is defined as a decrease of serum sodium by >10 mmol/L to a serum sodium of <125 mmol/L Diuretic-induced hypo- or hyperkalemia is defined as a change in serum potassium to <3 mmol/L or >6 mmol/L despite appropriate measures Invalidating muscle cramps

- La diagnosi di ascite refrattaria si basa sulla valutazione della risposta dell'ascite alla terapia diuretica e alla restrizione salina. Tale valutazione dovrebbe essere eseguita in pazienti stabili senza complicazioni associate, come sanguinamento o infezione, dopo aver accertato la compliance del paziente al trattamento;
- I pazienti con ascite refrattaria dovrebbero essere valutati per trapianto di fegato (LT);
- LVP ripetute più albumina (8 g/L di ascite rimosse) sono raccomandate come trattamento di prima linea per l'ascite refrattaria. I diuretici devono essere sospesi nei pazienti con ascite refrattaria che non espellono > 30 mmol/die di sodio durante il trattamento diuretico;
- Sebbene esistano dati controversi sull'uso degli NSBB nell'ascite refrattaria, occorre prestare attenzione nei casi di ascite grave o refrattaria. Devono essere evitate dosi elevate di NSBB (cioè propranololo > 80 mg/die);
- L'uso di carvedilolo al momento non può essere raccomandato;
- I pazienti con ascite refrattaria o ricorrente o quelli per i quali la paracentesi è inefficace (ad esempio a causa della presenza di ascite localizzata) devono essere valutati per l'inserimento della TIPS (Shunt intraepatico trans giugulare porto-sistemico);
- L'inserimento di TIPS è raccomandato nei pazienti con ascite ricorrente poiché migliora la sopravvivenza e nei pazienti con ascite refrattaria poiché migliora il controllo dell'ascite;
- Si raccomanda l'uso di stent rivestiti in PTFE di piccolo diametro nei pazienti per ridurre il rischio di disfunzione della TIPS e di insorgenza encefalopatia epatica;
- I diuretici e la restrizione salina devono essere continuati dopo l'inserimento della TIPS fino alla risoluzione dell'ascite così come un attento follow-up clinico;
- Un'attenta selezione dei pazienti per l'inserimento di TIPS elettivo è fondamentale, così come l'esperienza del centro che esegue questa procedura. TIPS non è raccomandato nei pazienti con bilirubina sierica > 3 mg/dl e una conta piastrinica inferiore a 75 x 10⁹/l, encefalopatia epatica attuale di grado 12 o encefalopatia epatica cronica, concomitante infezione attiva, insufficienza renale progressiva, grave disfunzione sistolica o diastolica, o ipertensione polmonare;



- Attualmente l'aggiunta di clonidina o midodrina al trattamento diuretico non può essere raccomandata;
- L'impianto di sistemi di pompaggio in pazienti con ascite refrattaria non suscettibile di inserimento di TIPS è suggerito nei centri ad elevata esperienza. Tuttavia, è necessario un attento monitoraggio del paziente a causa dell'elevato rischio di eventi avversi tra cui disfunzione renale e difficoltà tecniche.

Idrotorace epatico

- I pazienti con idrotorace dovrebbero essere valutati per LT;
- Prima di diagnosticare l'idrotorace epatico, è necessario escludere malattie cardiopolmonari e pleuriche primarie. La toracentesi diagnostica deve essere eseguita soprattutto quando si sospetta un'infezione del versamento pleurico;
- » I diuretici e la toracentesi sono raccomandati come trattamento di prima linea dell'idrotorace epatico;
- La toracentesi terapeutica è indicata nei pazienti con dispnea. Il drenaggio pleurico non dovrebbe essere eseguito a causa della frequente comparsa di complicanze;
- In pazienti selezionati, si raccomanda l'inserimento di TIPS per l'idrotorace epatico sintomatico ricorrente;
- La pleurodesi può essere suggerita a pazienti con idrotorace epatico refrattario non suscettibile di inserimento di LT o TIPS. Tuttavia, il frequente verificarsi di effetti collaterali legati a questa tecnica ne limita l'uso a pazienti selezionati;
- La riparazione dei difetti diaframmatici è suggerita per la gestione dell'idrotorace epatico in pazienti molto selezionati. I migliori risultati possono essere ottenuti in pazienti con cirrosi non avanzata senza disfunzione renale.

Iponatriemia

- Lo sviluppo di iponatriemia (concentrazione sierica di sodio <130 mmol/L) nei pazienti con cirrosi porta una prognosi infausta, poiché è associata ad un aumento della mortalità e della morbidità. Questi pazienti dovrebbero essere valutati per LT;
- La rimozione della causa e la somministrazione di soluzione fisiologica normale sono raccomandate nella gestione dell'iponatriemia ipovolemica;
- La restrizione di liquidi a 1.000 ml/die è raccomandata nella gestione dell'iponatriemia ipervolemica poiché può impedire un'ulteriore riduzione dei livelli sierici di sodio;
- L'uso della soluzione salina ipertonica nella gestione dell'iponatriemia ipervolemica dovrebbe essere limitato ai rari casi che si presentano con complicanze pericolose per la vita. Potrebbe anche essere preso in considerazione nei pazienti con iponatriemia grave che si prevede possano contrarre il LT entro pochi giorni. La correzione della concentrazione sierica di sodio, una volta ottenuta un'attenuazione dei sintomi, dovrebbe essere lenta (≤ 8 mmol/L al giorno) per evitare sequele neurologiche irreversibili, come la demielinizzazione osmotica;



- La somministrazione di albumina può essere suggerita nell'iponatriemia ipervolemica, ma i dati sono molto limitati per supportarne l'uso.

3.2 LE INFEZIONI NELLA CIRROSI EPATICA

Il fegato svolge un ruolo chiave nella difesa immunitaria in quanto rappresenta il più grande organo del sistema reticoloendoteliale (RES). Il fegato comprende il 90% del RES grazie all'attività delle sue cellule endoteliali Kupffer e sinusoidali. Nel fegato cirrotico il numero di queste cellule specializzate è ridotto, con compromissione funzionale del RES favorendo aumentati tassi di batteriemia. Questo effetto è gravato dalla formazione di shunt portosistemici che riducono il flusso sanguigno attraverso il fegato determinando un deficit ulteriore del RES generando una ridotta attività fagocitica ed una ridotta capacità battericida riducendo la capacità da parte della circolazione epatica di rimuovere batteri ed endotossine. I pazienti cirrotici, inoltre, hanno livelli più bassi di proteine protettive, comprese le immunoglobuline (Ig) IgM, IgG e IgA nel liquido ascitico, nonché concentrazioni ridotte di C3, C4 e CH50 sia nel sangue che nel liquido ascitico, con conseguente riduzione dell'attività battericida.

Oltre alla compromissione del sistema immunitario, i pazienti cirrotici sono a maggior rischio di sviluppare traslocazioni batteriche patologiche. Normalmente il microbiota intestinale presenta una condizione di equilibrio tra i batteri autoctoni benefici (*Es.*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* e *Clostridiales*) e quelli potenzialmente patogeni (come *Staphylococcaceae*, *Enterobacteriaceae* ed *Enterococcaceae*) e raramente si spostano attraverso la mucosa intestinale. Nella cirrosi, i fattori che alterano questo equilibrio favorendo la traslocazione, sono rappresentati da una parte dalla sovraregolazione del sistema nervoso simpatico, che favorisce una riduzione della motilità intestinale consentendo la stasi batterica e la crescita eccessiva, e dall'altra dall'ipertensione portale che favorisce un edema sottomucoso intestinale con conseguente interruzione della barriera mucosa. Queste due condizioni favoriscono maggiore permeabilità intestinale e quindi la traslocazione dei patogeni mobili (ma non dei loro prodotti) nei linfonodi, nel flusso sanguigno e infine nel liquido peritoneale predisponendo ad infezioni. Anche nell'intestino tenue (SIBO) si osserva traslocazione batterica ed infezione. Nei pazienti cirrotici con ascite, l'incidenza di traslocazione batterica è approssimativamente del 30-40%, con una frequenza maggiore nella classe C di Child-Pugh.

Oltre a queste considerazioni generali, sono state identificate alcune condizioni cliniche nel cirrotico che predispongono ad un'elevata incidenza di infezioni, come il sanguinamento gastrointestinale, pregresse peritoniti batteriche spontanee (PBS) e una bassa concentrazione proteica nel liquido ascitico (< 1,5 g/l), associata a grave insufficienza epatica e/o renale o a iponatremia. A queste si aggiungono l'ospedalizzazione, le pratiche diagnostico-terapeutiche invasive e la presenza di comorbidità, quali alcolismo, diabete mellito e malnutrizione. Quest'ultima, nelle cirrosi avanzate, è



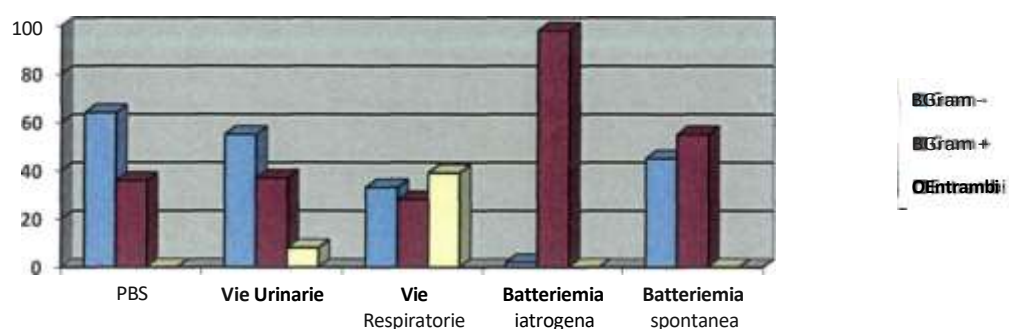
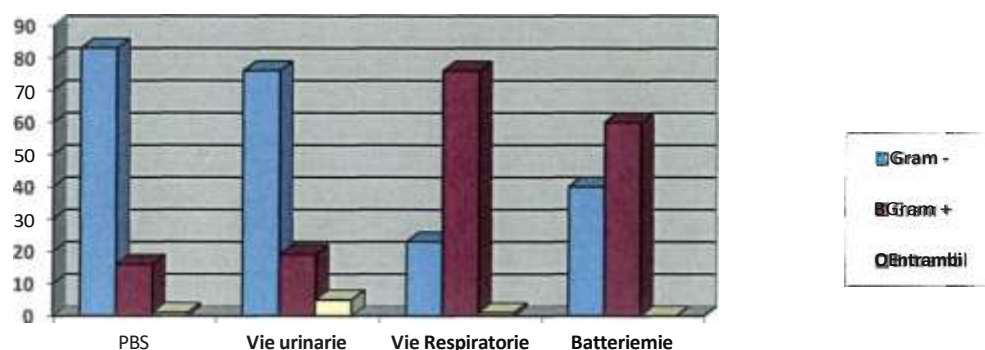
riduzione della gluconeogenesi (esaurimento delle riserve di glicogeno) a favore della glicogenesi che determina perdita di massa muscolare (sarcopenia).

La cirrosi è quindi una condizione che predispone i pazienti ad infezioni batteriche spontanee, ad infezioni nosocomiali, ad infezioni da patogeni opportunisti che approfittano dello stato di immunosoppressione dell'organismo ospite. Le infezioni batteriche sono quindi una frequente, e forse la più importante, causa di insufficienza epatica acuta-su-cronica (AoCLF), condizione fra le principali responsabili della mortalità nei pazienti in lista d'attesa per trapianto epatico.

Circa un terzo dei pazienti ricoverati per cirrosi presenta un'infezione batterica: il 60% di tali infezioni è diagnosticata al momento del ricovero o nelle 48 ore precedenti (infezione acquisita in comunità), mentre il restante 40% si sviluppa durante la degenza (infezione nosocomiale). Pertanto, l'incidenza di infezioni nosocomiali nei pazienti cirrotici ospedalizzati è nettamente più elevata di quella riscontrata nella popolazione generale (5-7%). Le infezioni del paziente cirrotico interessano più frequentemente le vie urinarie (20-40%): circa 2/3 dei casi presenta batteriuria (cre5cita di batteri > 105 /ml in assenza di sintomi urinari) e nei rimanenti un'infezione completa (batteriuria associata a leucocituria, febbre e sintomi urinari). Le altre sedi più frequentemente interessate sono il liquido ascitico (23-25%), il sangue (12-21%) e le vie respiratorie (13-17%). Nell'85% circa dei casi Fi5Ultà essere presente una singola sede di infezione, nel restante 15% sono coinvolte sedi multiple. L'importanza clinica delle complicanze infettive è notevole se si prende in considerazione l'elevata mortalità ospedaliera dei pazienti cirrotici con infezione batterica (16%), rispetto a quella dei pazienti non infetti (7%).

La prognosi peggiore si associa a infezione del liquido ascitico e batteriemia rispetto agli altri tipi di infezione. I bacilli Gram-negativi sono responsabili nel 50% dei casi ed i cocci Gram-positivi nell'altro 50%. Le infezioni acquisite in comunità sono sostenute prevalentemente da germi Gram-negativi, mentre le infezioni nosocomiali da germi Gram-positivi. La peritonite batterica spontanea (PBS) e le infezioni delle vie urinarie sono principalmente sostenute da bacilli Gram-negativi, quali E. coli e Klebsiella pneumoniae. I cocci Gram-positivi sono, invece, prevalenti nelle batteriemie, spontanee o conseguenti a procedure invasive. Le infezioni delle vie respiratorie sono prevalentemente sostenute da S. pneumoniae se acquisite in comunità, e da bacilli Gram-negativi e stafilococchi in caso di infezione nosocomiale. Nel complesso, i germi più frequentemente isolati sono E. coli, S. aureus, S. pneumoniae e K. pneumoniae.

Figure 7 e 8. Prevalenza dei batteri Gram-negativi, Gram-positivi o entrambi nelle infezioni acquisite in comunità o nosocomiali nei pz con cirrosi epatica



Negli anni più recenti, le caratteristiche microbiologiche delle infezioni batteriche contratte da soggetti affetti da cirrosi epatica sono cambiate a causa di un incremento delle forme sostenute da germi multiresistenti come conseguenza sia del sempre più diffuso utilizzo di profilassi primaria e secondaria con norfloxacina, ciprofloxacina o trimetoprim/sulfametossazolo, sia delle frequenti ospedalizzazioni e del sempre maggiore impiego di tecniche invasive. Nei pazienti cirrotici in profilassi con chinolonici, la prevalenza di infezioni sostenute da ceppi chinolonico-resistenti è maggiore del 20%; si segnala l'emergenza di colonie Gram-negativi resistenti anche al trimetoprim-sulfametossazolo. Altro dato emergente è il crescente riscontro di batteri Gram-negativi tipo Enterobacteriaceae multi resistenti a piperacillina/tazobactam, cefepime, meropenem, amikacina o gentamicina, ciprofloxacina. La prevalenza di infezioni conclamate sostenute da MRSA è stata stimata attorno al 2-5% dei casi. Anche il rischio di emergenza di MRSA sembra essere legato da una parte alla profilassi cronica con norfloxacina e a precedenti trattamenti antibiotici, dall'altra alla maggior gravità della malattia sottostante. Infatti, una prevalenza di MRSA del 77% è stata osservata in pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva con sepsi precedentemente sottoposti a profilassi cronica con norfloxacina e a precedenti trattamenti antibiotici, dall'altra alla maggior gravità della malattia sottostante. Si ritiene che nella popolazione di pazienti cirrotici

posti in lista di attesa per trapianto di fegato la prevalenza di infezioni sostenute da MRSA si aggira attorno al 25%. Il rischio di infettarsi con ceppi MRSA prima del trapianto riveste un significato prognostico negativo, perché è associato a una maggior probabilità di sviluppare sepsi severe nel post-trapianto e a una maggior durata dell'ospedalizzazione.

Nel paziente cirrotico, le infezioni clinicamente evidenti sono nel 55% circa dei casi e i sintomi/segni più frequenti sono rappresentati da dolore addominale, dispnea, encefalopatia epatica, ascite tesa e febbre. Nel restante 45% dei casi sono clinicamente silenti, in particolare le infezioni del liquido ascitico, delle vie urinarie e del sangue. In generale la diagnosi di SIRS è caratterizzata dalla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri: alterazioni della temperatura corporea ($< 36^{\circ}\text{C}$ o $> 38^{\circ}\text{C}$), tachicardia (frequenza > 90 bpm), tachipnea (> 20 atti/minuto) e alterazioni della conta leucocitaria (< 4.000 o > 12.000 cellule/mm³). Essa può essere difficoltosa nei pazienti cirrotici, poiché essi presentano, di base, leucopenia (per la sindrome da ipersplenismo), tachicardia e ipotensione arteriosa (per la sindrome iperdinamica) e iperventilazione (per l'encefalopatia epatica). Inoltre, è di comune osservazione clinica il fatto che, in caso di infezione, l'incremento della temperatura corporea possa essere assai modesto, e che alcuni pazienti presentino febbre sporadica o subcontinua, in assenza di infezione documentabile con le tradizionali tecniche microbiologiche. Per quanto sopra è stato introdotto un altro score rapido chiamato qSOFA - Sepsis3 (Fig. 10) che permette attraverso tre parametri (PA < 100 GLS < 15 FR > 22) a letto del pz, di predire con soddisfacente accuratezza l'evoluzione della sepsi nel cirrotico ospedalizzato

Figura 9. Prevalenza di sintomi e segni clinici al momento della diagnosi di PBS

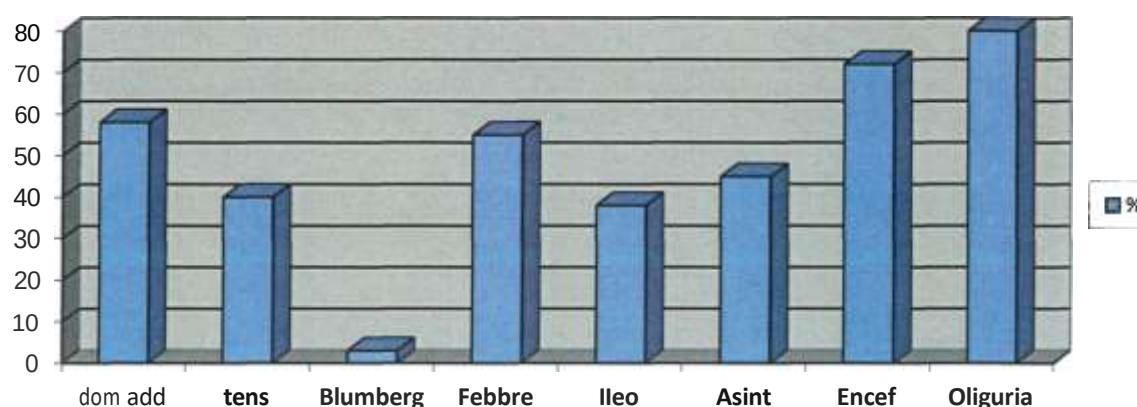
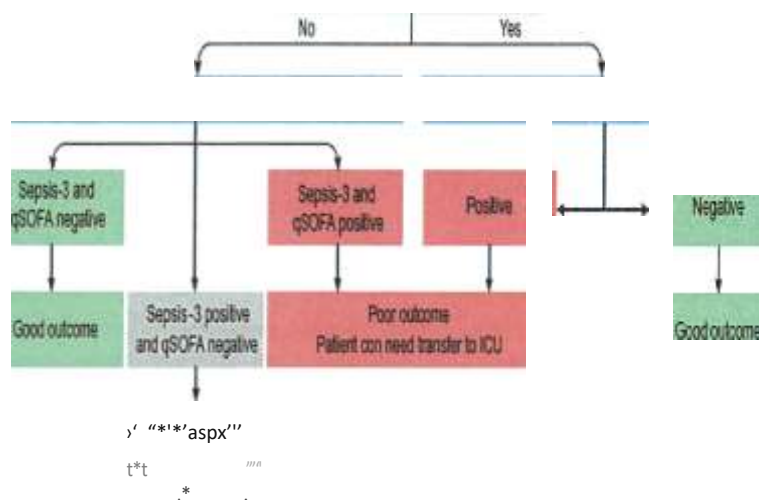


Figura 10. Algoritmo di applicazione dello score rapido qSOFA - Sepsis3 in pazienti con cirrosi e infezioni batteriche.



Fonte Dati [Journal of Hepatology 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis](#)

Peritonite Batterica Spontanea (PBS)

La PBS è definita dalla presenza di una quota di granulociti neutrofili $> 250/\mu\text{L}$ di liquido ascitico, indipendentemente dalla positività degli esami colturali su ascite e sangue. Raramente i pazienti affetti da PBS manifestano il quadro dei sintomi e segni tipico della peritonite generalizzata, presentandosi, al contrario, asintomatici in una considerevole percentuale dei casi. Le manifestazioni di presentazione più frequenti sono rappresentate dalla febbre e dal dolore addominale isolati. I pazienti possono presentare altri aspetti clinici all'esordio, come encefalopatia epatica e insufficienza renale. La diagnosi di certezza si ottiene con la paracentesi, che dovrebbe essere eseguita di routine su tutti i pazienti cirrotici con ascite ricoverati in ospedale. I campioni di liquido ascitico devono essere raccolti in flaconi per emocolture al letto del paziente, al fine di ottimizzare la crescita e l'isolamento della specie batterica su cui eseguire l'antibiogramma, che risulterà particolarmente utile nei pazienti che non rispondono alla terapia empirica. Poiché circa la metà dei casi di PBS è associata a batteriemia, le colture su sangue aumentano la possibilità di isolare il patogeno responsabile. Inoltre, per escludere altre infezioni, che possono presentarsi con caratteristiche simili a quelle della PBS, dovrebbero essere eseguiti parallelamente un'urinocoltura e una radiografia del torace. La diagnosi precoce e il tempestivo e corretto trattamento della PBS riduce la mortalità, che attualmente non supera il 20-25%. La terapia con le cefalosporine di III generazione rappresenta la terapia di prima scelta e vengono somministrate usualmente per via endovenosa per almeno 7 giorni. Il farmaco più comunemente impiegato è il cefotaxime, in dosaggi di 3-6 g/die ev divisi in 2-3 somministrazioni. Altri studi hanno documentato che il ceftriaxone (2 g ev/24 h) è altamente efficace nel trattamento della PBS, con tassi di risoluzione e di mortalità sovrapponibili a cefotaxime. Anche la Ciprofloxacina, somministrata per 7 giorni ev o, alternativamente, ev per i primi 2 giorni e poi per via

orale per i restanti 5 giorni, presenta un'efficacia simile alla somministrazione delle cefalosporine, seppur con costi più elevati. L'associazione amoxicillina/acido clavulanico, prima ev (1-2 g ogni 8 ore) e successivamente per via orale (500 mg ogni 8 ore), presenta tassi di sopravvivenza sovrapponibili al cefotaxime, ma con costi decisamente inferiori. Anche la terapia orale con ofloxacina (400 mg/12 h) si è dimostrata efficace nella PBS non complicata. Si raccomanda la ripetizione di una paracentesi diagnostica a 48 ore dalla diagnosi, paracentesi che documenta una risposta alla terapia in caso di riduzione > 25% del numero di neutrofili su liquido ascitico. In caso di mancata risposta e in mancanza di indicazioni dagli esami colturali, i carbapenemici possono rappresentare una valida terapia antibiotica empirica di secondo livello. Ovviamente, la scelta dell'antibiotico deve essere basata sull'antibiogramma in caso di positività degli esami colturali. È stato dimostrato come l'utilizzo di albumina, somministrata a un dosaggio di 1,5 g/kg alla diagnosi e di 1 g/kg in terza giornata, in associazione alla terapia antibiotica, riduce significativamente l'incidenza di insufficienza renale (33% vs 10%) e la mortalità ospedaliera (29% vs 10%) rispetto ai pazienti trattati solo con antibiotici.

Come dimostrato, la profilassi antibiotica con norfloxacina può significativamente modificare il decorso clinico dei pazienti con cirrosi avanzata, essa incide positivamente sull'insorgenza di PBS e sindrome epatorenale, e migliora la sopravvivenza di questi pazienti. Il regime posologico più utilizzato è rappresentato da norfloxacina 400 mg/die per os. In alternativa, può essere impiegata l'associazione trimetoprim/sulfametossazolo (1 cpr della preparazione "forte" al giorno per 5 giorni alla settimana). Questi trattamenti profilattici hanno significativamente ridotto le recidive di PBS e altre infezioni batteriche, ma hanno determinato, come già accennato, l'emergere di ceppi batterici Gram-negativi resistenti ai chinolonici e a trimetoprim/sulfametossazolo, oltre che un generale incremento delle infezioni sostenute da germi Gram-positivi. Tuttavia, nonostante lo sviluppo di resistenza ai chinolonici, i batteri Gram-negativi rimangono, in una percentuale consistente di casi, sensibili alle cefalosporine di III generazione.

Peritonite Batterica Secondaria (SBE)

L'SBE si manifesta in una piccola percentuale di pz cirrotici (circa il 5%) che sviluppano una peritonite secondaria a perforazione o infiammazione di un organo addominale. Nei pz che vengono ospedalizzati per segni e sintomi addominali con alterazione della conta leucocitaria ascitica ed una mancata risposta alla terapia è importante fare diagnosi differenziale attraverso una TAC dell'addome ed eventualmente successivo approccio chirurgico, se indicato.



Figura 11. Raccomandazioni al trattamento antibiotico empirico per SBP o SBE.

Recommendations

- Primary prophylaxis with norfloxacin (400 mg/day) in patients with Child-Pugh score ≥ 9 and serum bilirubin level ≥ 3 mg/dl, with either impaired renal function or hyponatraemia, and ascitic fluid protein lower than 15 g/L is recommended (I;1).
- Norfloxacin prophylaxis should be stopped in patients with long-lasting improvement of their clinical condition and disappearance of ascites (III;1).
- The administration of prophylactic Norfloxacin (400 mg/day, orally) is recommended in patients who recover from an episode of SBP (I;1).
- Despite some promising evidence, at present, rifaximin cannot be recommended as an alternative to norfloxacin for secondary prophylaxis of SBP (I;2). Thus, at present, no recommendation can be given to guide primary or secondary prophylaxis of SBP among patients already on rifaximin for the prevention of recurrent HE.
- Patients who recover from SBP have a poor long-term survival and should be considered for LT (II-2,1).
- Since it has been suggested that PPI may increase the risk for the development of SBP, its use should be restricted to those with a clear indication (II-2,1).

Recommendations

- Empirical i.v. antibiotics should be started immediately following the diagnosis of SBP (II-2;1).
- Environment (nosocomial vs. community acquired), local bacterial resistance profiles and severity of infection should guide empirical antibiotic treatment (I;1).
- Third-generation cephalosporins are recommended as first-line antibiotic treatment for community-acquired SBP in countries with low rates of bacterial resistance (I;1). In countries with high rates of bacterial resistance piperacillin/tazobactam or carbapenem should be considered (II-2;1).
- Healthcare associated and nosocomial SBP is more likely to harbour resistance to antibiotics. Piperacillin/tazobactam should be given in areas with low prevalence of multi-drug resistance while carbapenem should be used in areas with high prevalence of ESBL producing Enterobacteriaceae. Carbapenem should be combined with glycopeptides or daptomycin or linezolid in areas with high prevalence of gram positive MDR bacteria (I;1).
- Severe infections sustained by XDR bacteria may require the use of antibiotics known to be highly nephrotoxic in patients with cirrhosis, such as vancomycin or aminoglycosides. In these cases, patients' plasma level should be monitored in accordance with local policy thresholds (III;1).
- De-escalation according to bacterial susceptibility based on positive cultures is recommended to minimise resistance selection pressure (II-2;1).
- The efficacy of antibiotic therapy should be checked with a second paracentesis at 48 h from starting treatment. Failure of first-line antibiotic therapy should be suspected if there is worsening of clinical signs and symptoms and/or increase or no marked reduction in leucocyte count (at least 25%) in 48 h (II-2;1).
- The duration of treatment should be at least 5—7 days (III;1). Spontaneous bacterial empyema should be managed similarly to SBP (II-2;2).

SBP or SBE

Community-acquired
SBP or SBE

3rd generation
cephalosporin or
piperacillin-
tazobactam

Healthcare-associated
SBP or SBE

AREA DEPENDENT:
Like nosocomial infections
if high prevalence of
MDRO or sepsis

Nosocomial SBP or SBE

Carbapenem alone or +
daptomycin,
vancomycin or linezolid
if high prevalence of
MDR Gram+ bacteria or
sepsis

Recommendations

- A diagnostic paracentesis should be carried out in all patients with cirrhosis and ascites without delay at hospital admission to rule out SBP. A diagnostic paracentesis should also be performed in patients with GI bleeding, shock, fever or other signs of systemic inflammation, GI symptoms, as well as in patients with worsening liver and/or renal function, and hepatic encephalopathy (II-2;1).
- The diagnosis of SBP is based on neutrophil count in ascetic fluid of $>250/\text{mm}^3$ (II-2;1). Neutrophil count is determined by microscopy, but can be substituted with a flow cytometry based automated count. The use of reagent strips has no clear evidence to support it in routine practice (II-2;1).
- Although ascitic fluid culture positivity is not a prerequisite for the diagnosis of SBP, culture should be performed in order to guide antibiotic therapy (II-2;1).
- Blood cultures should be performed in all patients with suspected SBP before starting antibiotic treatment (II-2;1).
- Patients with bacterascites (neutrophil count less than $250/\text{mm}^3$ but positive bacterial culture) exhibiting signs of systemic inflammation or infection should be treated with antibiotics (II-2;1). Otherwise, the patient should undergo a second paracentesis. If the culture results come back positive again, regardless of the neutrophil count, the patient should be treated (III;1).
- The diagnosis of spontaneous bacterial pleural empyema should be based on positive pleural fluid culture and increased neutrophil count of $>250/\text{mm}^3$ or negative pleural fluid culture and a neutrophil count of $>500/\text{mm}^3$ in the absence of pneumonia (II-2;1).
- Secondary bacterial peritonitis should be suspected in case of multiple organisms on ascitic culture, very high ascitic neutrophil count and/or high ascitic protein concentration, or in those patients with an inadequate response to therapy. Patients with suspected secondary bacterial peritonitis should undergo prompt CT scanning and early considerations for surgery (III,1).

Infezioni delle vie urinarie

Le vie urinarie sono la più frequente localizzazione di infezione batterica nel paziente cirrotico, in particolare nei portatori di catetere vescicale, con un'incidenza nettamente superiore nei pazienti di sesso femminile. Tali infezioni si presentano spesso in modo asintomatico e la batteriuria isolata rappresenta sovente il quadro di presentazione. Essendo sostenute in prevalenza da germi Gram-negativi, in assenza di isolamento del patogeno la terapia empirica può avvalersi di trimetoprim/sulfametossazolo, amoxicillina/acido clavulanico o cefalosporine per os, mentre l'impiego dei chinolonici (norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina) è attualmente limitato dalla diffusione della resistenza verso questa classe di antibiotici (Fig. 12).

Infezioni delle vie respiratorie

Le polmoniti sono una complicanza frequente del paziente con cirrosi epatica specialmente se in fase avanzata. Accanto ai già descritti fattori di rischio, va ricordata la sindrome restrittiva che consegue alla sopraelevazione e ipomobilità del diaframma in caso di ascite massiva o alla presenza di idrotorace. Quest'ultimo può essere sede di infezione batterica con caratteristiche simili a quelle già descritte per la PBS. La diagnosi può essere posta quando il numero di granulociti neutrofili nel liquido pleurico è maggiore di 250/pi, indipendentemente dalla positività degli esami culturali. Non esistono studi specificamente dedicati al trattamento delle polmoniti nel paziente con cirrosi epatica. Pertanto, gli schemi di terapia antibiotica devono basarsi sulle linee guida elaborate per la popolazione generale, tenendo presente che il paziente con cirrosi epatica è da considerarsi un paziente immunodepresso, spesso ospedalizzato o comunque in contatto con strutture sanitarie, malnutrito e sottoposto a profilassi o terapia antibiotica per infezioni recidivanti (Fig. 12).

Infezioni dei tessuti molli

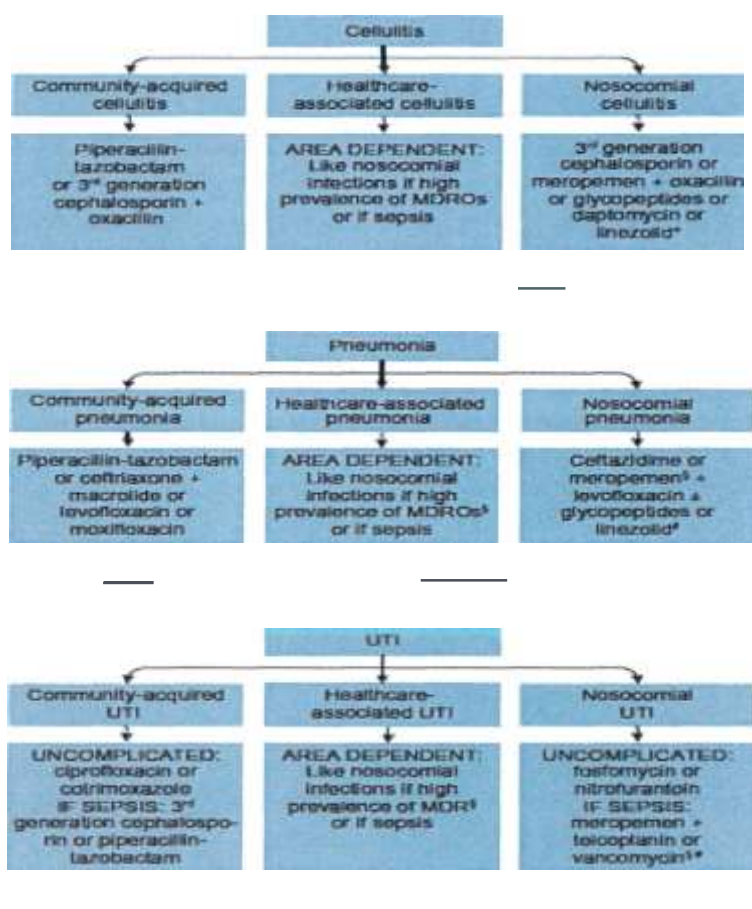
Le infezioni dei tessuti molli, in particolare le linfangiti degli arti inferiori o della parete addominale, sono relativamente frequenti nel paziente cirrotico con edemi declivi e ascite. *S. aureus* e *S. pyogenes* sono i microrganismi maggiormente implicati come agenti eziologici, ma anaerobi e Enterobacteriaceae possono talvolta complicare tali infezioni. La terapia empirica si avvale di penicilline semisintetiche, cefalosporine di III generazione e chinolonici, valutando sempre la presenza di fattori di rischio per lo sviluppo di infezioni sostenute da ceppi resistenti (ospedalizzazioni o contatti recenti con il servizio sanitario, manovre invasive, profilassi antibiotica, gravità della sottostante cirrosi, malnutrizione) (Fig.12).

Endocarditi

Il trattamento empirico delle endocarditi prevede l'impiego di penicilline in associazione con aminoglicosidi. Va ricordato, tuttavia, che, nel paziente cirrotico, gli aminoglicosidi inducono spesso insufficienza renale acuta organica (necrosi tubulare) e sono perciò da riservare solo in caso di gravi infezioni in grado di compromettere la sopravvivenza del paziente e non responsive ad altri regimi antibiotici di associazione.



Figura 12. Raccomandazioni all'utilizzo empirico degli antibiotici nel trattamento delle infezioni dei tessuti molli, delle vie respiratorie e delle vie urinarie.



Fonte Dati [Journal of Hepatology 2018. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis](#)

Principali complicanze cliniche indotte dalle infezioni batteriche

Insufficienza renale

La sindrome epatorenale costituisce la principale causa di decesso in pazienti con PBS e rappresenta l'estrema conseguenza delle alterazioni della funzione circolatoria che caratterizzano la cirrosi. Tale peggioramento dell'emodinamica non sembra essere imputabile unicamente a un'esacerbazione della vasodilatazione arteriosa periferica, ma anche a una riduzione della gittata cardiaca conseguente ad alterazioni della funzione ventricolare e ad anomalie elettrofisiologiche (disaccoppiamento elettromeccanico, incompetenza cronotropica e prolungamento dell'intervallo QT) che nel complesso hanno portato all'adozione della definizione di cardiomiopatia cirrotica. L'utilizzo di albumina in associazione alla terapia antibiotica, rispetto ai pazienti trattati solo con antibiotici, è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di insufficienza renale e la mortalità ospedaliera. Tale effetto potrebbe essere conseguente non solo all'espansione della volemia efficace, ma anche alle proprietà non oncotiche di questo emoderivato, in particolare la capacità di legare citochine e NO o i suoi effetti antiossidanti. Si è dimostrato che come

l'insufficienza renale acuta rappresenti una complicanza frequente (27%) anche nei pazienti con sepsi non correlata alla PBS. Lo sviluppo di insufficienza renale, in questo contesto, determina un marcato peggioramento del tasso di sopravvivenza, con una mortalità intraospedaliera del 45% e una mortalità a 3 mesi di oltre il 60%. Si è dimostrato inoltre come le infezioni batteriche a sede sotto-diaframmatica comportano un maggiore rischio di sviluppare insufficienza renale rispetto alle infezioni in sedi sopradiaframmatiche.

Sanguinamento gastrointestinale

Esiste una stretta e ben documentata correlazione tra sanguinamento da rottura di varici esofago-gastriche e infezioni batteriche, che possono interessare fino al 66% dei casi (20% nelle prime 48 ore, 35- 66% nelle successive 2 settimane). A loro volta, le infezioni rappresentano un importante fattore predittivo indipendente di fallimento nel controllo dell'emorragia, di precoce recidiva di sanguinamento e di mortalità. Pertanto, si raccomanda l'adozione di profilassi antibiotica, che si è dimostrata in grado di ridurre significativamente non solo l'incidenza di infezioni, ma anche la mortalità. I regimi antibiotici utilizzati più frequentemente consistono nella somministrazione di norfloxacina per os (400 mg ogni 12 ore) o ceftriaxone ev (2 g ogni 24 ore) nei pazienti con malattia epatica avanzata.

Insufficienza adrenergica

Recentemente è stato dimostrato come l'insufficienza adrenergica sia una complicanza frequente (50% dei casi) nei pazienti critici con cirrosi e sepsi severa. Essa è correlata alla severità dell'insufficienza epatica, a un'accentuazione delle alterazioni emodinamiche e a un significativo incremento della mortalità. In un'analisi retrospettiva, l'utilizzo endovenoso di idrocortisone (50 mg ogni 6 ore) si è associato a una maggiore risoluzione dello shock settico e della sopravvivenza del paziente.

Sepsi e shock settico

I pazienti con cirrosi epatica presentano un aumentato rischio di sviluppare sepsi, shock settico e insufficienza multiorgano in conseguenza di un'infezione batterica. La mortalità dei pazienti cirrotici con sepsi si avvicina al 70% dei casi ed è significativamente superiore a quella che si osserva nei pazienti non cirrotici. Per tale ragione, i pazienti cirrotici con sepsi, shock settico e insufficienza d'organo dovrebbero essere trasferiti in reparti di terapia intensiva in grado di offrire monitoraggio continuo, supporto sia emodinamico con vasopressori e fluidi sia respiratorio di tipo meccanico e trattamenti extracorporei renali e, in casi selezionati, epatici.



3.3 IPERTENSIONE PORTALE

Si definisce ipertensione portale un aumento della pressione nel sistema portale oltre i valori fisiologici di 6-10 mmHg e/o un aumento del gradiente tra pressione portale e pressione nelle sovraepatiche (Gradiente Porto-Epatico o Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPg) al di sopra del valore normale di 3-5 mmHg.

La principale conseguenza clinica dell'ipertensione portale, cioè la formazione di varici esofagee, si verifica solo in presenza di valori di HVPg di almeno 10-12 mmHg ed il sanguinamento da varici in presenza di valori di almeno 12 mmHg.

In Italia oltre il 90% delle ipertensioni portali è dovuta alla cirrosi epatica: delle altre cause, la meno rara è la trombosi dell'asse spleno-portale in assenza di cirrosi.

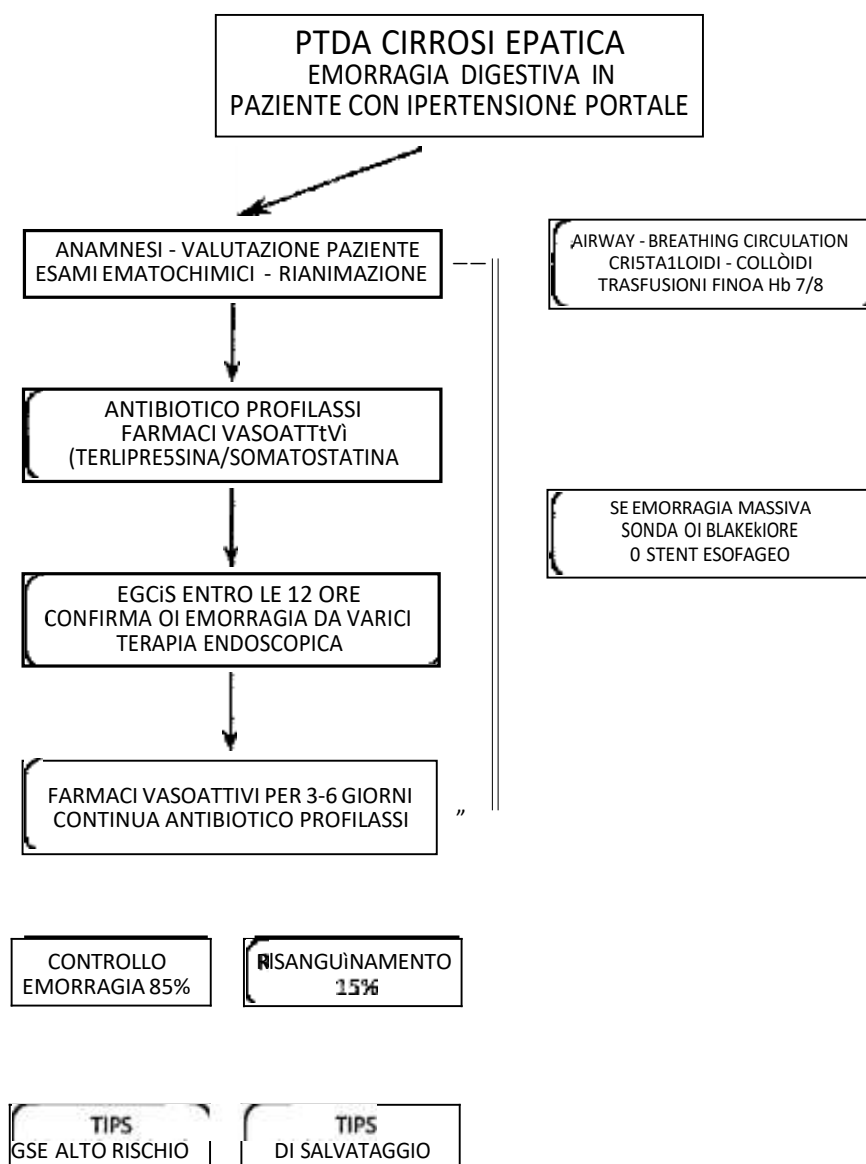
L'ipertensione portale è una conseguenza sostanzialmente inevitabile nel decorso della cirrosi, in quanto è legata almeno in parte allo sviluppo stesso della malattia (aumento delle resistenze intraepatiche per il sovrvertimento strutturale del fegato e la perdita di letto vascolare). Infatti, dopo un follow-up sufficientemente prolungato, sostanzialmente tutti i pazienti cirrotici presentano segni di ipertensione portale.

L'emorragia digestiva rappresenta direttamente almeno un quinto delle cause di morte nei pazienti cirrotici. La mortalità acuta (entro 30-45 giorni) dopo un sanguinamento digestivo si è ridotta in questi ultimi anni dal 50% a circa il 20-25%.

Nella figura seguente (Fig. 13) è schematizzato il percorso diagnostico terapeutico assistenziale del paziente con ipertensione portale ed emorragia digestiva.



Figura 13. PDTA Emorragia digestiva in pz con ipertensione portale



LINEE GUIDA EASL 2018



Diagnosi di Ipertensione Portale

Ecografia ed eco-Doppler

L'esame ecografico bidimensionale ha come primo obiettivo quello di ricercare, qualora non noti, o di confermare, se noti, gli elementi diagnostici dell'ipertensione portale ed eventualmente di determinarne l'eziologia, ed in particolare di differenziare le varie forme di ipertensione portale. L'esame ecografico deve quindi rivolgersi alla ricerca dei segni di pervietà o trombosi dell'asse spleno-portale, di occlusione o deformazione delle vene sovraepatiche e della vena cava inferiore. I segni suggestivi di cirrosi o fibrosi epatica (nodularità del profilo, coarse pattern dell'ecostruttura) di per sé non devono essere considerati diagnostici di ipertensione portale.

Secondo obiettivo è quello di ricercare i segni indiretti di ipertensione portale. Tra questi vanno sempre valutati:

1. L'ectasia del sistema portale, valutabile quantitativamente come diametro del tronco portale, se pervio, da misurarsi in decubito supino durante la sospensione temporanea di un normale atto respiratorio, nella scansione obliqua, secondo l'asse maggiore della vena porta; valori di diametro superiore a 13 mm hanno una sensibilità intorno al 50% ed una specificità di oltre il 90% per la diagnosi di ipertensione portale;
2. L'elasticità del sistema portale agli atti del respiro, valutata in particolare come cambiamento del calibro della vena mesenterica superiore o della vena splenica tra le fasi inspiratoria ed espiratoria di una ventilazione forzata. Variazioni inferiori al 40% sono considerate diagnostiche di ipertensione portale;
3. Le dimensioni della milza con misurazione dell'area >45cmq;
4. La eventuale presenza di circoli collaterali, in particolare nelle sedi della vena para-ombelicale, della vena gastrica sinistra, delle vene gastriche brevi (al polo superiore della milza) e spleno-renali (al polo inferiore della milza). In caso di sospetta trombosi portale vanno cercati segni di ricanalizzazione intravasale o di tipo cavernomatoso;
5. La presenza di ascite subclinica.

L'indagine Doppler (pulsato, con o senza funzione Color) è indispensabile nel sospetto di trombosi portale o delle vene sovraepatiche. In particolare, la valutazione Doppler di primo livello deve rilevare alcuni aspetti qualitativi:

- Conferma della pervietà del sistema portale (eventuale distinzione tra trombosi completa, subtotale, o parietale). La presenza di trombosi portale può essere suggerita all'indagine bidimensionale dal rilievo di materiale ecogeno all'interno del lume portale, ed è confermata dall'assenza di segnali di flusso all'indagine Doppler. Sia il Doppler pulsato che il Color consentono di distinguere una trombosi completa da una subtotale o parietale;



- Rilievo della direzione di flusso nella vena porta, nei rami portali intraepatici, nella vena splenica, nella vena mesenterica superiore e nei circoli collaterali. Un flusso portale invertito è di per sé indicativo della presenza di ipertensione portale;
- La perdita della normale trifasicità del flusso nelle vene sovraepatiche è stata riportata nella cirrosi epatica con ipertensione portale, ma la sua utilità clinica nella diagnosi non è definita.

È difficile formulare dei criteri certi per valutare l'efficienza diagnostica dei vari parametri ottenibili con l'ecografia e l'eco-Doppler nella diagnosi di ipertensione portale, in quanto la maggior parte degli studi disponibili in letteratura sono stati eseguiti confrontando pazienti con evidente ipertensione portale con soggetti sani. Pur con queste limitazioni, sono da considerarsi criteri diagnostici certi di ipertensione portale:

- 1- La presenza di circoli collaterali porto-sistemici;
- 2- L'inversione della direzione di flusso nella vena porta o nei suoi rami principali (splenica o mesenterica superiore);
- 3- La presenza di trombosi portale.

Sono da considerare criteri suggestivi di ipertensione portale:

- 1- Un calibro della vena porta ≥ 13 mm. Tale valore sembra essere dotato di una specificità di oltre il 95% e di una sensibilità di circa il 50%, sebbene altri studi forniscano risultati diversi, anche perché non completamente raffrontabili in relazione alle condizioni di respirazione al momento della misurazione;
- 2- La rigidità della vena splenica e mesenterica superiore agli atti respiratori. In corso di ipertensione portale tali variazioni sono assenti rispettivamente nel 79% e 88% dei casi. Un cambiamento del calibro inferiore al 40% è altamente suggestivo di ipertensione portale;
- 3- L'aumento di dimensioni della milza;
- 4- La velocità di flusso portale molto rallentata.

Ecografia ed eco-Doppler: raccomandazioni

- L'esame ecografico viene eseguito in tutti i pazienti al primo riscontro di epatopatia cronica;
- Ai fini della valutazione dell'ipertensione portale, l'esaminatore deve ricercare almeno la pervietà della vena porta, la presenza di circoli collaterali o di ascite, e misurare il calibro della vena porta, le dimensioni della milza, la velocità del flusso portale;
- Le evidenze attuali non consentono di proporre gli indici Doppler della vena porta o degli altri vasi splancnici quali elementi utili a modificare l'iter diagnostico-terapeutico in questi pazienti;
- I controlli ecografici vanno modulati sulla base della gravità della patologia riscontrata e delle condizioni del paziente, ivi incluse le possibili scelte terapeutiche;



- Il monitoraggio dello stato di ipertensione portale di per sé non richiede controlli ecografici in tempi medio-brevi, ma l'indicazione all'indagine ecografica può essere costituita dalla ricerca di altre patologie frequentemente associate all'ipertensione portale.

Endoscopia digestiva

L'endoscopia digestiva costituisce il principale metodo di primo livello per la valutazione del paziente con ipertensione portale.

La valutazione delle caratteristiche delle varici esofagee va fatta alla fine dell'esame in retrazione e dopo aver aspirato il più possibile l'aria dallo stomaco.

È opportuno eseguire sempre una esplorazione completa di esofago, stomaco e duodeno, perché possono coesistere lesioni gastriche, duodenali ed esofagee. È consigliabile raggiungere il duodeno il più rapidamente possibile ed effettuare il rilievo delle caratteristiche endoscopiche in fase di uscita.

A livello duodenale si dovrà valutare la presenza di lesioni mucose o di varici duodenali. Queste ultime sono una causa rara di sanguinamento.

Nella esplorazione dello stomaco si valuterà la presenza di lesioni mucose o di varici.

Le varici gastriche andranno diagnosticate endoscopicamente a stomaco completamente disteso e classificate; se vi è difficoltà a differenziare le varici dalle pliche gastriche si può utilizzare l'ecoendoscopia.

La classificazione più utilizzata è quella di Sarin che classifica le varici gastriche in base alla loro localizzazione e al rapporto con le varici esofagee:

- GOV1: varici gastroesofagee che si prolungano verso la piccola curva;
- GOV2: varici gastroesofagee che si prolungano in direzione del fondo;
- IGV1: varici isolate del fondo gastrico;
- IGV2: varici isolate in altre sedi.

L'utilizzo della classificazione di Sarin è consigliato in numerose linee guida perché è semplice, ha una buona correlazione con la fisiopatologia ed è di supporto nella scelta terapeutica. La localizzazione delle varici correla strettamente col rischio di sanguinamento: l'incidenza a 2 anni di sanguinamento è pari al 78% per le IGV1, al 54% per le GOV2, al 28% per le GOV1 e al 9% per le IGV2.

È interessante notare che, anche per le varici gastriche, le variabili predittive del sanguinamento sono le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e il grado di compromissione della funzione epatica (classificazione di Child-Pugh). Per il sanguinamento acuto da varici IGV1 e IGV2 e GOV2 è raccomandata la terapia endoscopica con adesivi tissutali (es. N-butil-2-cianoacrilato), mentre le varici GOV1 possono essere trattate sia con legatura endoscopica che con adesivi tissutali.

Oltre alle varici nello stomaco si cercheranno lesioni ulcerative, altre fonti di sanguinamento e i segni di gastropatia ipertensiva portale (PHG).

I segni elementari della gastropatia, secondo la classificazione NIEC (North Italian Endoscopic Club/New Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices), sono:



- Pattern simil mosaico (MLP) definito dalla presenza di piccole aree poligonali circondate da un bordo depresso bianco giallastro;
- Lesioni puntiformi rosse: piccoli punti rossi < di 1 mm di diametro e piatti;
- Punti rosso ciliegia: sono lesioni rosse tondeggianti > di 2mm di diametro , leggermente protrudenti;
- Punti neri marroni: punti di forma irregolare neri o marroni resistenti al lavaggio e causati da emorragie intramucose.

Il pattern a mosaico correla con una forma lieve di ipertensione; si considerano gastropatia grave i segni rossi di qualunque tipo. Uno o più segni di PHG sono presenti con frequenza variabile nei pazienti cirrotici (nello studio NIEC: 63% circa nei cirrotici e 17% circa nei non-cirrotici). Una rara alterazione mucosa gastrica che si può riscontrare in pazienti con ipertensione portale e in altre condizioni non collegate ad epatopatia cronica, e che può provocare sanguinamento, è la Ectasia Vascolare Antrale Gastrica (GAVE, detta anche Watermelon Stomach).

Essa si distingue dalla PHG per la localizzazione esclusiva all'antro, e istologicamente per la proliferazione di elementi fibroepiteliali e per la presenza di microtrombi; è un'entità clinica a sé stante e non risponde ai trattamenti per l'ipertensione portale.

Un sanguinamento acuto va imputato alla gastropatia solo se si dimostra endoscopicamente.

Per sanguinamento cronico da gastropatia ipertensiva si intende un decremento di almeno due grammi di emoglobina in assenza di sanguinamento acuto e di assunzione di FANS e se non ci sono altre possibili cause.

Varici esofagee

Vanno studiate attentamente e classificate. È importante riportare sempre la localizzazione delle varici, il colore, le dimensioni, la presenza ed il grado dei segni rossi.

Le dimensioni delle varici vanno valutate sempre a piena distensione dell'esofago. Nella valutazione si considererà sempre il reperto più grave presente (ad esempio, se vi sono un tronco di I grado e uno di II grado, si riporterà: "varici di II grado"). Benché non sia riportata una associazione tra numero di tronchi varicosi e rischio emorragico, è opportuno registrare il numero dei tronchi e le loro dimensioni per avere termini di confronto in corso di terapia endoscopica.

Tra le molte classificazioni proposte per codificare le dimensioni delle varici esofagee, la più utilizzata è quella della Japanese Research Society for Portal Hypertension (Beppu, 1981).

Questa classificazione distingue:

Forma:

- Varici F1 (piccole e rettilinee);
- Varici F2 (dilatate e tortuose, < 1/3 del raggio del lume esofageo);
- Varici F3 (larghe e nodulari, > 1/3 del raggio del lume esofageo).



Questa classificazione prevede anche la descrizione della sede: localizzazione inferiore (Li), localizzazione media (Lm), localizzazione superiore (Ls), del colore: colore bianco (CW) o blu (CB), esofagite: E (+/-) e della presenza di segni rossi; ne esistono quattro tipi:

- "Red wale marking" (RWM) che appaiono come strie rosse sulla superficie della varice e rappresentano venule dilatate sulla parete varicosa (varici delle varici);
- "Cherry red spot" (CRS) che sono piccole lesioni circolari di diametro inferiore a 2 mm;
- "Ematocisti" (HS) che è una lesione circolare in genere singola di 4 mm;
- "Rossore diffuso" (DR) che consiste in un'area rossa al di sopra di una o più varici.

Oltre alla presenza/assenza dei segni rossi è importante anche la loro numerosità (-/+ /++ /+++).

Le dimensioni delle varici, la presenza di segni rossi e la gravità dell'epatopatia valutata con la classificazione di *Child-Pugh* sono le variabili che costituiscono *l'indice NIEC*.

L'indice NIEC permette di stratificare i pazienti in classi di rischio crescente di prima emorragia da varici esofagee, ed è stato validato in serie di pazienti indipendenti.

Sono criteri diagnostici per emorragia da varici esofagee o gastriche i seguenti aspetti endoscopici:

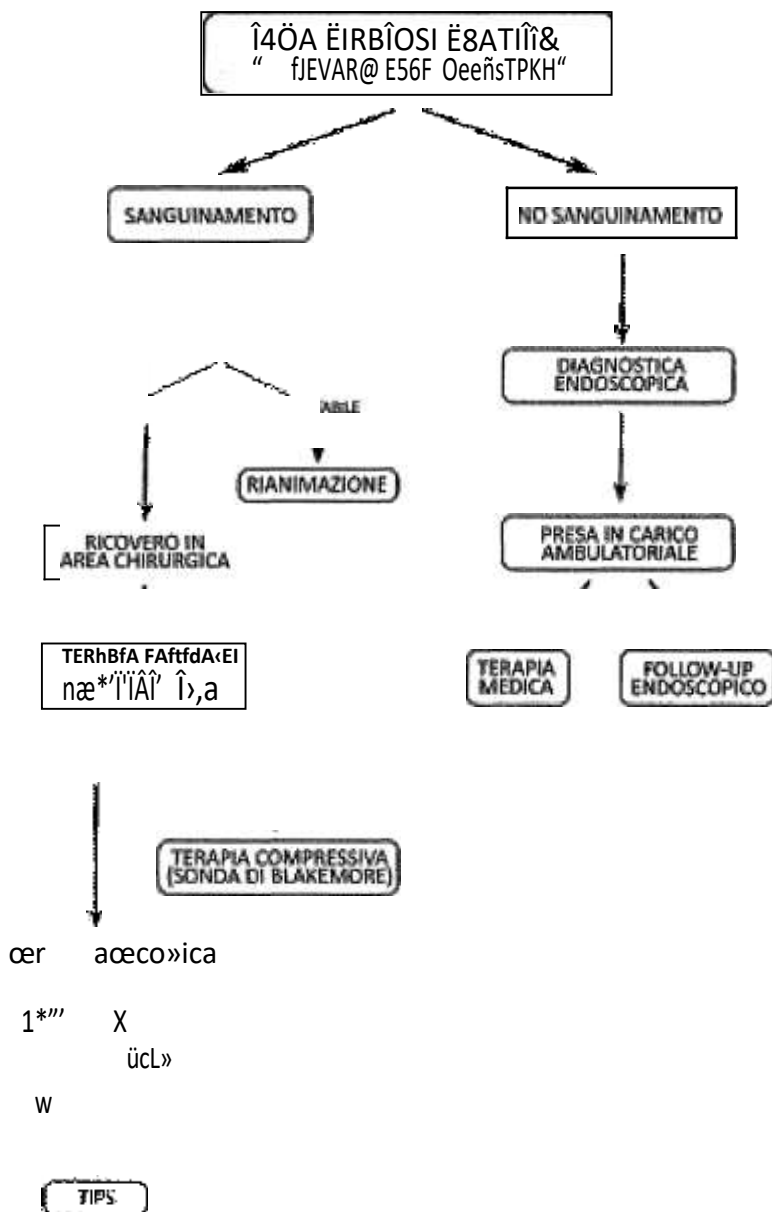
- Visione di una varice attivamente sanguinante;
- Visione di un coagulo adeso o un tappo di fibrina (white nipple) su una varice (o un'ulcera nerastra su una varice gastrica);

Presenza di varici esofagee o gastriche come unica possibile lesione emorragica, purché l'esame sia eseguito entro 24 ore (anche in questo caso il trattamento delle varici va effettuato immediatamente).

Criteri per emorragia acuta da gastropatia ipertensiva portale:

- Visione della mucosa che sanguina diffusamente senza lesioni sottostanti visibili.
- Il trattamento prevede l'uso di APC (Argon Plasma Coagulation, se le lesioni emorragiche sono localizzate, oppure l'uso della ablazione con radiofrequenza (RFA) se diffuse.
- La presenza di varici esofagee o gastriche è sufficiente per porre diagnosi di ipertensione portale, visto che varici esofagee "essenziali" sono estremamente rare ed in genere localizzate nell'esofago medio-prossimale, mentre la presenza di PHG isolata ha una specificità piuttosto bassa. L'assenza di varici esofago-gastriche e di gastropatia ipertensiva portale non esclude la diagnosi di ipertensione portale, perché possono essere presenti circoli collaterali localizzati in sede diversa.
- Il percorso del paziente con varici esofago-gastriche è riassunto in Figura 14.

Figura 14. Gestione Varici Esofago gastriche



Endoscopia digestiva raccomandazioni:

- La valutazione di primo livello di un paziente con sospetta ipertensione portale deve comprendere un'endoscopia digestiva superiore;
- L'esame endoscopico è utile per:
 - o Confermare il sospetto di ipertensione portale;
 - o Valutare il rischio di emorragia digestiva (dimensioni, segni rossi delle varici);
 - o Definire la sorgente di un'emorragia digestiva (visione di una lesione sanguinante, di un tappo di fibrina, o la presenza di una unica lesione potenzialmente responsabile).

- L'esame endoscopico deve essere refertato usando terminologie riconosciute e validate.

Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) con cateterismo delle vene sovraepatiche:

La misurazione dell'HVPG costituisce il metodo di scelta per valutare il livello di ipertensione portale in condizioni di blocco sinusoidale o post-sinusoidale, come si verifica nella cirrosi epatica.

È stata impiegata in varie situazioni cliniche, tra cui la diagnosi di ipertensione portale, la determinazione della causa di un'emorragia in corso di sanguinamento, il follow-up dopo shunt chirurgico o radiologico, la valutazione della terapia farmacologica nella prevenzione del risanguinamento. Infatti una riduzione dell'HVPG a meno di 12 mmHg o di più del 20% rispetto al valore di base costituisce un eccellente criterio predittivo di efficacia della prevenzione del risanguinamento e nella profilassi primaria nei soggetti in terapia medica.

È stato proposto di adattare la terapia medica dell'ipertensione portale in relazione alla risposta emodinamica iniziando con il trattamento con beta-bloccanti, ed aggiungendo i nitroderivati nel caso in cui il trattamento con beta-bloccanti non raggiunga i criteri emodinamici predittivi di efficacia. Questo schema di trattamento si è dimostrato efficace sia in profilassi primaria che in prevenzione della recidiva, anche se risulta piuttosto indaginoso per la necessità di procedere a misurazioni successive dell'HVPG.

In pazienti con emorragia acuta da varici, valori di HVPG ≥ 20 mmHg sono predittivi di scarsa risposta al trattamento endoscopico, mentre in questi pazienti il posizionamento di una TIPS risulta molto più efficace sia nel ridurre il fallimento del trattamento che la mortalità.

Anche nella esecuzione e manutenzione del TIPS le valutazioni del gradiente porto-cavale sono di fondamentale importanza. La valutazione della risposta alla terapia medica o radiologica costituisce l'indicazione più rilevante da un punto di vista clinico per tale metodica.

Misurazione del gradiente porto-epatico (HVPG) con cateterismo delle vene sovraepatiche raccomandazioni:

- Benché la misurazione dell'HVPG sia il gold standard per la diagnosi di ipertensione portale, nelle condizioni di ipertensione portale sinusoidale o post-sinusoidale (come nella cirrosi), le evidenze attuali non consentono di porre indicazioni tassative all'impiego dell'HVPG nella pratica clinica;
- La valutazione della risposta alla terapia medica è il campo nel quale emerge più chiaramente l'utilità della metodica. Una riduzione del HVPG sotto i 12 mmHg o di almeno il 20% rispetto al valore di base in corso di terapia cronica costituisce un eccellente criterio predittivo di efficacia della terapia medica con beta-bloccanti.

Fibroscan (Elastometria)

Negli ultimi anni sono stati sviluppati approcci strumentali nuovi per la valutazione non invasiva della fibrosi epatica. L'elastometria epatica (fibroscan), attraverso la valutazione della elasticità del fegato, valuta, in modo non invasivo e indiretto, la fibrosi epatica. La tecnica utilizza una sonda che, a partire dalla parete addominale, genera un'onda elastica nel fegato. La velocità di propagazione di tale onda è tamente

proporzionale alla rigidità (stiffness) del fegato; l'elasticità del fegato dipende principalmente dall'entità e dal tipo della fibrosi, ma può essere influenzata anche da altri fattori, pertanto il risultato dell'elastometria va sempre interpretato nel contesto della valutazione complessiva del singolo paziente.

Elastosonografia (ARFI -Acoustic Radiation Force Impulse - o shear wave)

Il principio di base della elastosonografia risiede nel fatto che la compressione del tessuto esaminato con la sonda dell'ecografo produce una deformazione valutata come variazione della distanza tra due punti, differente a seconda dei gradi di comprimibilità, minore nei tessuti duri e maggiore nei tessuti soffici, che può essere rilevata e quantificata attraverso software dedicati. Questa tecnica risulta per il paziente sovrapponibile ad una normale ecografia e richiede la stessa preparazione della ecografia basale.

Il Supersonic Shear Imaging (SSI) non richiede alcuna modifica della sonda ecografica.

Il sistema ARFI utilizza impulsi focalizzati di breve durata (100-300 microsec.) di intensità di circa 820 W/cm² ed un fascio US convenzionale per il rilevamento della risposta dinamica tissutale.

Il sistema per l'elastografia è formato da un ecografo tradizionale e da un sistema di elaborazione delle immagini con un dispositivo che consente la rappresentazione dei risultati dell'elaborazione (modulo elastografico). Questa metodica consente di valutare il grado di fibrosi del parenchima epatico ed è più sensibile rispetto a parametri clinici ed ecografici per la diagnosi precoce di cirrosi, ed è molto utile anche nel follow-up, al fine di evitare indagini più **invasive**.

Diagnosi di cirrosi compensata o cACLD secondo Baveno VI:

- stiffness < 10 KPa esclude la cirrosi,
- Tra 10 e 15 necessita di ulteriori controlli,
- > 15 è suggestivo di cirrosi

Per confermare la cirrosi: biopsia epatica, EGDS, misura di HVP

- Paziente con stiffness <20 e PTL >150.000 hanno **un rischio** molto basso di avere varici, possono fare lo screening e poi il follow-up con conta piastrinica e stiffness;
- Paziente con numero di piastrine in discesa e stiffness in aumento debbono eseguire EGDS.

Sorveglianza delle varici esofagee secondo Baveno VI:

- Pazienti con cirrosi compensata senza varici che però conservano i fattori di rischio ripetono EGDS ogni due anni;
- Pazienti con cirrosi compensata senza varici che hanno rimosso i fattori di rischio ripetono la EGDS ogni tre anni;
- Pazienti con cirrosi compensata con piccole varici che hanno rimosso fattori di rischio EGDS ogni due anni.

Aspetti terapeutici: varici esofagee

Terapia profilattica del primo sanguinamento



Considerando l'alto rischio di morte correlato alla emorragia digestiva nel paziente scompensato è necessario eseguire una profilassi primaria e secondaria del sanguinamento.

La scelta tra le varie opzioni dipende da vari fattori, tipo la preferenza del paziente, le controindicazioni o gli eventi avversi. La legatura elastica presenta meno effetti collaterali ma è legata ad eventi che possono mettere a rischio anche la vita del paziente, per esempio emorragie per la caduta delle escare; inoltre la legatura non determina una riduzione della pressione portale, non riduce altre complicazioni ed è necessario effettuare controlli per l'eventuale ricomparsa di varici. Per tutti questi motivi in profilassi primaria si dà la preferenza ai farmaci NSBB (beta bloccanti non selettivi).

La prevenzione dello scompenso della cirrosi rappresenta il punto cardine della prevenzione del primo sanguinamento:

- Rimuovere l'agente eziologico migliora la struttura e la funzione epatica, e quindi si ripercuote sulla pressione portale;
- Gestione attenta delle comorbidità;
- Prevenzione della malnutrizione e della sarcopenia.

Pazienti senza varici oppure con piccole varici:

- Nessun trattamento per i pazienti senza varici;
- Pazienti con piccole varici con segni rossi o Child-Pugh C hanno un rischio aumentato di sanguinamento e dovrebbero essere trattati con betabloccanti non selettivi (NSBB);
- Pazienti con piccole varici ma senza segni rossi dovrebbero essere trattati con NSBB.

Pazienti con varici medie o grandi:

- NSBB oppure legatura elastica sono raccomandati;
- La scelta del trattamento è basata sulle risorse e l'esperienza locale, le preferenze e le caratteristiche del paziente.

Non vi sono al momento trattamenti efficaci per ridurre il rischio di comparsa di varici esofagee in pazienti cirrotici senza varici.

La legatura endoscopica delle varici esofagee porta ad una diminuzione del rischio di emorragia che sfiora la significatività statistica, mentre la mortalità non è diversa.

Pazienti con varici gastriche:

Le evidenze attuali dimostrano una maggiore efficacia del cianoacrilato rispetto ai NSBB nelle varici gastroesofagee tipo 2 o isolate tipo 1; ma sono necessari ulteriori studi.

Monitoraggio della terapia:

- La decisione di trattare il paziente con betabloccanti va presa indipendentemente dalla possibilità di misurare la pressione portale HVPG;
- Una variazione della pressione portale rappresenta un ottimo misuratore dei risultati;

- Una diminuzione del 10% o un ritorno a < di 12mmHg rappresenta un dato rilevante ai fini della prevenzione, sia del sanguinamento da varici, che dello scompenso della cirrosi.

Il dosaggio dei farmaci beta-bloccanti non selettivi viene regolato aumentando progressivamente la dose fino a raggiungere una diminuzione della frequenza cardiaca del 25% o di 55/min. Questo criterio è considerato necessario per la adeguatezza della terapia, ma non costituisce garanzia di una efficace risposta in termini di HVPg e quindi di una efficace protezione dal sanguinamento.

Nonostante numerosi tentativi di individuare indicatori non invasivi di efficacia della terapia, la misurazione dell'HVPg in corso di terapia cronica continua a costituire l'unico predittore validato di efficacia della terapia con beta-bloccanti. Peraltro, in considerazione della sua invasività, il suo uso routinario non può essere raccomandato.

Uso dei NSBB in paziente con malattia avanzata:

- Non è chiara la sicurezza dell'uso di questi farmaci in paziente con ascite refrattaria o peritonite batterica spontanea;
- La controindicazione a questi farmaci può essere assente al momento dell'inizio della terapia, ma successivamente va sempre rivalutata;
- Considerare riduzione della dose o sospensione nei pazienti con pressione bassa o impegno della funzionalità renale;
- NSBB vanno sospesi se si effettua la legatura.

Terapia dell'emorragia acuta da varici esofagee e gastriche:

- Nel trattamento di questi pazienti è fondamentale il ripristino del compenso emodinamico e il mantenimento della stabilità;
- Le trasfusioni vanno effettuate fino a raggiungere un volume di Hb di 7/8 anche se valori diversi possono essere necessari considerando le caratteristiche cliniche del paziente;
- Non ci sono raccomandazioni univoche per la gestione della coagulopatia e della piastrinopenia;
- Il PT e PTT non sono indicatori affidabili dello stato coagulativo del paziente cirrotico;
- L'antibiotico profilassi è parte integrante della terapia del paziente cirrotico con emorragia digestiva, pertanto deve essere impostata al momento del ricovero;
- Il rischio di infezioni batteriche e mortalità è basso nei pazienti Child-Pugh A e necessitano ulteriori studi per la profilassi antibiotica in questo sottogruppo di pazienti;
- La prima linea di antibiotici da usare va individuata anche in base alle caratteristiche del centro e al rischio individuale del paziente;
- Ceftriaxone endovena 1gr/24h può essere considerato in un setting ospedaliero con resistenza ai chinolonici;
- Il lattulosio e la rifaximina possono prevenire l'encefalopatia ma necessitano ulteriori studi per una raccomandazione formale;

L'utilizzo di PPI non ha dimostrato efficacia nella emorragia da varici tuttavia un ciclo di terapia dopo la legatura può ridurre l'ampiezza delle ulcere post legatura;

- Nel sospetto di emorragia da varici esofagee i farmaci vasoattivi vanno somministrati il prima possibile e prima dell'endoscopia;
- I farmaci vasoattivi (terlipressina, somatostatina, octreotide) vanno utilizzati in combinazione con la endoscopia e mantenuti per 5 giorni;
- Monitoraggio dei livelli di natremia;
- EGDS va effettuata entro le 12 ore dall'accettazione una volta raggiunta la stabilità emodinamica;
- In assenza di controindicazioni (QT prolungato), 30-120 minuti prima di endoscopia, va somministrato un bolo di 250mg di eritronicina;
- La legatura è la terapia endoscopica raccomandata nel sanguinamento da varici;
- La combinazione tra legatura e farmaci vasoattivi è la prima opzione di trattamento;
- La terapia endoscopica con cianoacrilato è raccomandata nella emorragia acuta da varici gastriche isolate IGV o gastroesofagee GOV2;
- Legatura elastica oppure cianoacrilato possono essere utilizzati per il trattamento delle varici GOV1;
- Una Early TIPS con PTFE-stent ricoperto andrebbe considerato entro le 72 ore (meglio 24 ore) in quei pazienti ad alto rischio di risanguinamento (Child-Pugh C);
- La sonda di Blakemore dovrebbe essere utilizzata nelle forme refrattarie, solo come bridge, per un massimo di 24 ore, preferibilmente in paziente intubati e sottoposti a cure intensive;
- L'utilizzo di self-expanding covered oesophageal metal stents possono essere un'alternativa alla sonda di Blakemore nelle forme refrattarie;
- Il sanguinamento persistente, nonostante la terapia farmacologica ed endoscopica, richiede il posizionamento di una TIPS;
- NSBB e supplementazione con ferro o trasfusioni sono la prima linea nella terapia dell'emorragia cronica da gastropatia ipertensiva;
- Nei pazienti dipendenti dalle trasfusioni o che non tollerano NSBB è indicato il posizionamento di una TIPS;
- Il sanguinamento acuto da gastropatia ipertensiva è raro e va trattato con farmaci vasoattivi, APC e/o RFA.

La rottura delle varici esofagee è la causa di circa il 70% delle emorragie digestive nella cirrosi, rappresenta la prima causa di morte e la seconda causa di scompenso dopo l'ascite.

Le altre cause più frequenti sono la gastropatia ipertensiva (20%) e le varici gastriche (5%).

Viene considerata causa di morte l'emorragia digestiva quando il decesso si verifica entro sei settimane dall'emorragia. La mortalità per episodio di emorragia da varici è circa 20%.



Nei pazienti Child-Pugh che non rispondono ad un primo trattamento per emorragia digestiva il decesso avviene entro sei mesi.

Con l'endoscopia in urgenza, un sanguinamento attivo da varici viene osservato in circa il 20-30% dei pazienti con una diagnosi finale di emorragia da varici; negli altri casi la diagnosi è basata sull'esclusione di altre cause o sulla presenza di un coagulo o di un trombo bianco di fibrina adeso su una varice (white nipple). Il sanguinamento è frequentemente intermittente e non è facile determinare quando si arresta, e, se una nuova ematemesi o melena indicano un risanguinamento, o sono tracce del precedente sanguinamento.

In presenza di varici esofago-gastriche F2-F3, nel caso di ematemesi o melena franca, anche senza tracce di sanguinamento in atto o recente, è mandatorio effettuare la terapia endoscopica.

La mortalità immediata per sanguinamento non controllato è di circa 5% e la durata mediana del sanguinamento attivo, circa 18 ore. Il sanguinamento si arresta spontaneamente in circa 40% dei pazienti ed il trattamento attivo consente il controllo del sanguinamento nell' 80%-90% dei casi in 24 ore.

Risanguinamento precoce: nuovo episodio di ematemesi e/o melena dopo un periodo di 24 ore di stabilità emodinamica con emoglobina stabile e senza ematemesi (la melena, senza riduzione di emoglobina o modificazioni emodinamiche, non viene considerata evidenza di nuovo sanguinamento). L'incidenza di risanguinamento precoce è di circa 20% nelle prime sei settimane, è massima nei primi 5 giorni (20% di tutti i risanguinamenti osservati nelle prime sei settimane), rimane alta nelle prime 2 settimane e diminuisce poi gradualmente.

Il risanguinamento precoce è significativamente correlato con la morte entro sei settimane e la sua prevenzione dovrebbe portare ad una riduzione della mortalità.

Mortalità entro 6 settimane: diversi studi di coorte hanno confermato che nelle ultime due decadi la mortalità per emorragia da varici si è ridotta intorno al 15-20%, rispetto ai valori di 30-50% riportati in passato.

Gli indicatori di rischio più frequentemente riportati sono la classificazione di Child-Pugh o i suoi componenti, quali azotemia o creatininemia, l'età e l'abuso attivo di alcool, il sanguinamento attivo all'endoscopia basale, trombosi portale, epatocarcinoma ed HVPG misurato nelle prime 48 ore dal ricovero. Sanguinamento è il manifestarsi di ematemesi o melena.

Il momento in cui il paziente viene ricoverato nel primo ospedale è considerato il *"tempo zero"* per l'episodio di sanguinamento.

Sanguinamento clinicamente rilevante: qualunque sanguinamento che richiede 2 o più unità di sangue in 24 ore dal tempo zero e/o riduzione della Hb di 2 o più grammi.

Mancato controllo del sanguinamento: evidenza clinica di persistente sanguinamento e necessità di modificare la terapia.



Trasfusioni di sangue: Dovrebbero essere praticate fino ad ottenere valori di Hb di circa 8 g/dl poiché un rapido ripristino del volume ematico perduto con l'emorragia può causare un aumento della pressione portale ed il proseguimento dell'emorragia.

Nei pazienti con ascite tesa una paracentesi di piccolo volume riduce la pressione portale. Anche se l'efficacia di una piccola paracentesi in corso di emorragia acuta non è stata valutata in trial clinici controllati, essa è suggerita da alcuni esperti.

Antibiotici

L'impiego di antibiotici per la prevenzione delle infezioni in corso di emorragia digestiva nella cirrosi, non soltanto riduce l'incidenza di infezioni batteriche, ma anche la mortalità. Gli antibiotici impiegati sono fluoro-chinolonici, amoxicillina/acido clavulanico, ceftriaxone, imipenem + cilastatina ed antibiotici orali non assorbibili (gentamicina, vancomicina, nistatina). Recentemente è stata tuttavia richiamata l'attenzione sulla crescente resistenza ai chinolonici.

Vasopressina. primo farmaco vasoattivo impiegato per l'emorragia da varici. La sua efficacia è stata valutata in numerosi RCTs. Il maggiore problema nell'uso della vasopressina è costituito dagli effetti collaterali relativamente frequenti e severi.

Terlipressina: analogo sintetico della vasopressina, è risultato associato a meno frequenti e meno severi effetti collaterali rispetto alla vasopressina pur avendo la stessa o maggiore efficacia nell'interruzione dell'emorragia.

Somatostatina: determina vasocostrizione splancnica probabilmente inibendo la secrezione di ormoni intestinali; alla vasocostrizione splancnica consegue una riduzione del flusso portale e porto-collaterale. E' equivalente alla terlipressina, con una frequenza di effetti avversi lievemente minore.

Octreotide: analogo sintetico della somatostatina, con un'attività farmacologica simile, ma più potente e con un'emivita più prolungata. Tuttavia, alle dosi empiricamente usate per l'emorragia da varici, o anche a dosi maggiori, l'infusione di octreotide non riduce significativamente la pressione portale né il flusso delle vene azigos. Inoltre è stata anche osservata una rapida desensibilizzazione recettoriale dopo la somministrazione venosa. L'efficacia dell'octreotide come singola terapia è controversa in quanto può migliorare l'efficacia della terapia endoscopica, ma se usata da sola probabilmente non ha alcun effetto o ha un effetto molto limitato. In confronto con altri farmaci vasoattivi, l'octreotide è risultata superiore alla vasopressina nel controllo del sanguinamento.

Prevenzione del risanguinamento da varici (profilassi secondaria)

- Il risanguinamento entro i primi 5 giorni va trattato con una terapia endoscopica molto attenta, se il risanguinamento è severo migliore opzione è la TIPS;
- La prima linea della prevenzione del risanguinamento è l'associazione di legatura elastica e terapia con NSBB;
- La legatura da sola è ammessa solo nei casi di controindicazione all'uso dei beta bloc

- I beta bloccanti da soli sono ammessi, ma non è possibile effettuare la legatura;
- Il posizionamento di TIPS è la scelta di prima linea dopo il fallimento della associazione legatura e beta bloccanti;
- Per la prevenzione del risanguinamento delle varici gastriche si potrebbe considerare di ripetere il trattamento con cianoacrilato aggiungendo NSBB o TIPS;
- Ove possibile, effettuare il trattamento delle varici gastriche sotto guida ecoendoscopica al fine di ridurre le complicanze legate alla iniezione del cianoacrilato;
- Il carvedilolo non ha studi di comparazione e pertanto non viene indicato nella prima linea del risanguinamento;
- Nei pazienti con cirrosi ed ascite refrattaria i NSBB debbono essere utilizzati sotto stretta osservazione e va monitorizzata in particolare la comparsa di pressione arteriosa < 90mmHg, iponatriemia e l'insorgenza di insufficienza renale acuta; in questi casi i NSBB vanno sospesi e non si conoscono le conseguenze in profilassi secondaria del sanguinamento da varici;
- Nella profilassi secondaria del sanguinamento da gastropatia ipertensiva i NSBB rappresentano la prima linea, il posizionamento di TIPS la seconda linea dopo il fallimento della terapia endoscopica e dell'uso dei NSBB.

Malattia vascolare nel fegato cirrotico

Diagnosi eziologica della trombosi portale:

- Stretta collaborazione con gli ematologi per lo studio dei fattori protrombotici, i fattori acquisiti trombofilici, emoglobinuria parossistica notturna e malattie autoimmuni;
- Esclusione di malattie mieloproliferative testando per prima la mutazione di V617F JAK2 e successivamente altre mutazioni;
- Biopsia midollare in pazienti selezionati.

Uso di anticoagulanti e anti aggreganti in pazienti con malattia vascolare epatica:

- Le eparine a basso peso molecolare e gli antagonisti della vit K sono utilizzati nella gestione della trombosi portale;
- Per i NAO (nuovi anticolagulant orali) ancora non ci sono dati.

Uso di anticoagulanti nella trombosi portale nella cirrosi:

- Lo screening per la trombosi portale va effettuato ogni sei mesi nei pazienti in attesa di trapianto;
- La presenza di trombosi nei pazienti con HCC non implica necessariamente invasione vascolare ma vanno fatti ulteriori esami;
- La terapia con anticoagulanti è ammessa sia prima che dopo il trapianto per la prevenzione della ritrombosi;
- Nei pazienti non candidati al trapianto l'anticoagulazione va considerata nelle forme e nelle forme protrombotiche molto accentuate;

- Paziente con $PTL < 50.000$ sono ad alto rischio di trombosi portale e di gravi complicanze di emorragia digestiva insorta sotto anticoagulante;
- Il rischio-beneficio dell'utilizzo degli anticoagulanti nel paziente cirrotico richiede ulteriori studi;
- Le eparine a basso peso e gli antagonisti della vit K sono ugualmente efficaci nei pazienti con trombosi portale e cirrosi; per i nuovi anticoagulanti ancora non ci sono dati certi.

3.4 SINDROME EPATOPOLMONARE

La sindrome epatopolmonare è una associazione fra malattia epatica cronica e difetti di scambi gassosi. Ciò deriva dalla presenza di microscopiche dilatazioni arterovenose intrapolmonari.

Tale sindrome è stimata all'incirca nel 10% dei pazienti con epatite virale anche senza cirrosi, nel 28% dei pazienti con sindrome di Budd-Chiari e circa nel 30% dei pazienti con cirrosi in attesa di trapianto di fegato. Può presentarsi in qualsiasi fase di malattia epatica; infatti non esiste una correlazione diretta fra la comparsa della sindrome e la gravità della malattia epatica stimata con il Child-Pugh.

Ancora poco si conosce sui meccanismi fisiopatologici alla base di tale sindrome: questi pazienti hanno una marcata dilatazione dei capillari alveolari, spesso in un parenchima polmonare sano. Tale vasodilatazione determina un aumento della perfusione a discapito della ventilazione alterando così il rapporto V/Q.

Tutti i pazienti con ipertensione portale che presentano anche sintomi respiratori quali platipnea e l'ortodeossia che sono alleviati in decubito supino, dovrebbero essere indagati per valutare la presenza della sindrome epatopolmonare.

Questi pazienti dovranno eseguire una emogasanalisi e il calcolo del gradiente alveolo capillare dell'ossigeno.

Un gradiente superiore a 15 mmHg in un paziente che respira aria ambiente (maggiore di 20 mmHg se ha più di 65 anni) associate ad una PaO_2 inferiore a 80 devono portare a sospettare tale sindrome.

Le prove di funzionalità respiratoria possono risultare alterate, ma non sono specifiche. Anche le metodiche di immagini toraciche e scintigrafia polmonare risultano scarsamente specifiche per la sindrome epatopolmonare.

È raccomandato invece l'utilizzo dell'ecocardiografia transtoracica con contrasto (microbolle).

Altro esame raccomandato in casi selezionati è la scintigrafia con macroaggregati di albumina, che andrebbe eseguita a completamento diagnostico nei pazienti con severa ipossiemia quando vi è il sospetto di concomitante malattia polmonare intrinseca.

La metodica ecocardiografica transesofagea potrebbe risultare utile quando si hanno dei dubbi circa la positività della metodica transtoracica per la concomitante presenza del FOP, ma considerando la probabile

presenza delle varici esofagee nel paziente epatopatico andrebbe riservata solo quando strettamente necessaria.

In conclusione per diagnosticare la sindrome epatopolmonare è necessaria la presenza di:

1. Patologia epatica;
2. Deficit di scambio gassoso documentato all'emogasanalisi;
3. Positività all'ecocardiogramma con mezzo di contrasto gassoso.

La sindrome epatopolmonare si associa ad una peggiore prognosi della epatopatia. Viene stimata una sopravvivenza a 5 anni del 25% nei pazienti epatopatici con sindrome epatopolmonare contro una sopravvivenza del 65% dei pazienti con pari severità di malattia epatica ma senza la sindrome epatopolmonare.

Al momento non esiste una terapia farmacologica in grado di modificare la storia naturale della patologia. L'ossigeno terapia si consiglia quando la Pa O₂ scende al di sotto di 60 mmHg. Il trapianto di fegato resta l'unica terapia capace di risolvere l'ipossiemia in oltre 85% dei pazienti. Nel caso della sindrome di Budd-Chiari bisogna sempre valutare la possibile terapia chirurgica (cavoplastica). Per tale motivo tutti i pazienti con sindrome epatopolmonare associata ad una ipossia inferiore al 60% dovrebbero essere valutati per il trapianto di fegato.

Il paziente epatopatico nel regolare follow-up ambulatoriale andrà seguito anche per valutare la presenza dei segni o sintomi che potrebbero ricondurre alla presenza della sindrome epatorenale. A tal proposito, si raccomanda di eseguire una emogasanalisi ogni sei mesi per valutare la priorità al trapianto, poiché una grave ipossiemia (PaO₂ 45-50 mmHg) è associata ad un aumento della mortalità post-trapianto.

3.5 IPERTENSIONE PORTOPOLMONARE

È una condizione clinica dove coesistono ipertensione portale e ipertensione polmonare in assenza di disturbi polmonari primitivi come tromboembolismo, malattia polmonare cronica, malattia delle camere cardiache di sinistra. Spesso questi pazienti sono paucisintomatici, altri possono presentare disturbi come dispnea o scompenso destro. La classificazione della gravità dell'ipertensione portopolmonare si stima con la misura della pressione dell'arteria polmonare. Circa il 3-10% dei pazienti in lista per trapianto epatico sviluppa l'ipertensione portopolmonare. La comparsa di tale disturbo determina una sopravvivenza ad un anno, senza terapia, compresa fra il 35-45% per complicanze cardiache.

Lo screening per l'ipertensione portopolmonare deve essere eseguito tramite ecocardiografia doppler transtoracica. Tale esame deve essere eseguito in tutti i pazienti candidati alla TIPS o al trapianto epatico. Successivamente si valuta il cateterismo cardiaco destro per la corretta diagnosi eziologica.



Nei pazienti con ipertensione portopolmonare elencati per il trapianto, l'ecocardiografia deve essere ripetuta frequentemente anche se un preciso intervallo non è chiaro.

I beta-bloccanti non devono essere usati e le eventuali varici vanno trattate esclusivamente con la terapia endoscopica perché, mentre sono utili per ridurre l'ipertensione portale, hanno effetti sfavorevoli sulla gittata cardiaca peggiorando l'ipertensione portopolmonare.

La terapia medica utilizzata (antagonisti recettore endotelina, inibitori fosfodiesterasi, analoghi delle prostacicline) può avere utilità nel migliorare l'emodinamica e la tolleranza all'esercizio fisico. Tuttavia, farmaci come gli antagonisti dell'endotelina andrebbero usati con cautela per la concomitante insufficienza epatica.

La TIPS non andrebbe utilizzata sui pazienti con ipertensione portopolmonare.

Storicamente l'ipertensione portopolmonare era considerata una controindicazione assoluta al trapianto di fegato. Oggi con mPAP < a 35 e la funzione ventricolare destra conservata, il trapianto dovrebbe essere considerato. Con una mPAP >35 si può tentare la terapia medica per ridurre la pressione dell'arteria polmonare e migliorare la funzione del ventricolo destro. Una mPAP >45 va considerata come una controindicazione assoluta al trapianto epatico.

3.6 INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

L'insufficienza renale è una complicanza comune della cirrosi epatica avanzata e può manifestarsi sia come insufficienza renale acuta (Acute Kidney injury) che come Insufficienza renale cronica (Chronic Kidney disease) o come una combinazione di entrambe. Negli ultimi anni la ricerca si è focalizzata sull'AKI osservabile dal 20 al 40% dei pazienti ospedalizzati con cirrosi e associata ad una elevata mortalità ospedaliera di tali pazienti. Per anni il criterio storicamente utilizzato per la diagnosi di AKI nei pazienti cirrotici si è basato sul valore di creatinina considerando quale criterio diagnostico un aumento della creatinina del 50% rispetto al valore basale fino ad un valore > a 1,5 mg/dl. Tuttavia tale valore è un valore arbitrario; la creatinina sierica sovrastima la funzione renale nella cirrosi per la ridotta produzione di creatinina da parte del fegato, la malnutrizione calorico-proteica ed il depauperamento muscolare. Il riconoscimento dell'acuzie dell'insufficienza renale richiede un criterio temporale e uno quantitativo della variazione della funzione renale. *L'international Club of Ascites (ICA)* ha quindi proposto nuovi criteri diagnostici per l'insufficienza renale acuta nel paziente cirrotico, basandosi sui criteri proposti dal *KDIGO (Kidney Disease Improving global Outcome)*; in base a tali criteri si definisce AKI:

- un aumento della creatinina sierica a 0.3 mg/dl entro 48 h oppure
- aumento della creatinina sierica a 50% del valore basale in meno di 7 giorni



Inoltre, l'AKI viene stadiato in 3 classi di gravità in base all'incremento percentuale di creatinina rispetto al basale:

- STADIO 1: Aumento della creatinina sierica $\geq 0,3$ mg/dl o 1,5 volte il valore basale:

Stadio 1 A: Creatinina $< 1,5$ mg/dl

Stadio 1 B: Creatinina > 1.5 mg/dl

- STADIO 2: Aumento della creatinina sierica di 3 o 4 volte il valore basale;

- STADIO 3: Aumento della creatinina sierica di 3 o 4 volte con incremento acuto $\geq 0,3$ mg/dl o inizio della dialisi.

La definizione di creatinina basale è cruciale in quanto è stato osservato che il 25-30% degli episodi di insufficienza renale si verificano prima dell'ospedalizzazione. È stato quindi proposto di valutare non solo gli ultimi 7 giorni, ma anche il valore di creatinina sierica degli ultimi 3 mesi nei pazienti con cirrosi. Questa definizione consente di definire la malattia renale in:

- AKI (Acute Kidney injury): aumento della creatinina sierica $\geq 50\%$ entro 7 giorni

oppure aumento della creatinina sierica $\geq 0,3$ mg/dl entro 2 giorni.

- AKD (Acute Kidney disease): $GFR < 60$ ml/min $\times 1.73$ m² per un periodo < 3 mesi *oppure*

riduzione della GFR $\geq 35\%$ per < 3 mesi *oppure*

incremento della creatinina sierica $\geq 50\%$ per 3 mesi.

- CKD (Chronic Kidney disease): $GFR < 60$ ml/min $\times 1.73$ m² per un periodo ≥ 3 mesi

Tuttavia non esistono dati sull'impatto prognostico dell'AKD con o senza AISI nei pazienti con cirrosi; per tale motivo, in attesa di nuovi studi, è consigliato porre diagnosi di AKI nei pazienti con cirrosi e aumento della creatinina sierica $>$ al 50% negli ultimi 3 mesi.

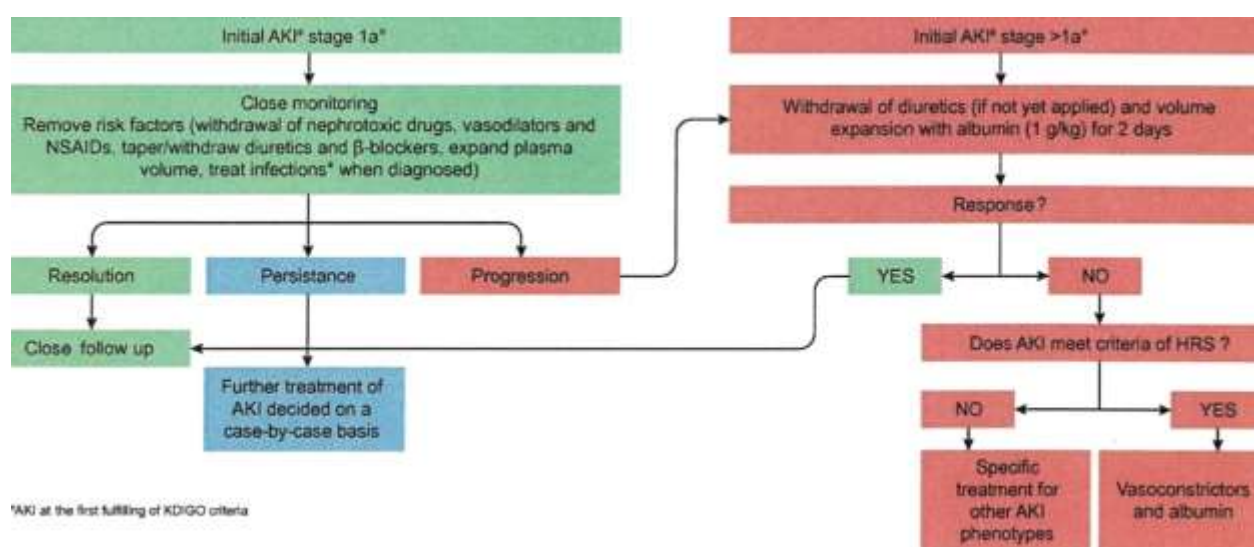
Gestione dell'Insufficienza renale acuta

La gestione iniziale del paziente con AKI richiede l'attuazione di una serie di provvedimenti con l'obiettivo di trattare l'AKI, impedirne il peggioramento e favorire la diagnosi differenziale per un trattamento specifico. Indipendentemente dallo stadio è necessario:

- Rimuovere fattori di rischio (ridurre o sospendere i diuretici, sospendere l'utilizzo dei farmaci nefrotossici come FANS, ace-inibitori, amminoglicosidi, ecc);
- Somministrare plasma expander (soluzioni reidratanti in caso di franca disidratazione, o sangue, in caso di emorragia digestiva in modo da mantenere l'emoglobina tra 7 e 9 gr/dl);
- Nei pazienti con AKI e ascite, la paracentesi evacuativa deve essere effettuato con la contemporanea somministrazione di albumina;
- Nei pazienti in Stadio IA che non rispondono a questo iniziale trattamento e nei pazienti in stadio $>$ IA è necessario:
 - o Sospensione del diuretico *plus* espansione volemica con infusione di Albumina (1 gr corporeo) per 2 giorni consecutivi.

In caso di mancata risposta alla terapia, la diagnosi differenziale è principalmente tra una sindrome epatorenale e una nefropatia parenchimale (nella maggior parte dei casi una necrosi tubulare acuta). Bisogna quindi valutare il soddisfacimento dei criteri diagnostici della sindrome epatorenale per escludere la presenza di un danno renale parenchimale con esame urine, proteinuria delle 24 ore ed ecografia renale. Con i nuovi criteri dell'ICA non c'è alcun cut-off di creatinina necessario per la sindrome epatorenale. Nel caso in cui i criteri per sindrome epatorenale siano soddisfatti è necessario intraprendere una terapia specifica con Vasocostrittori e Albumina come riportato nel paragrafo dedicato.

Figura 15. Algoritmo per la gestione di AKI nei pazienti cirrotici.



3.7 SINDROME EPATORENALE

Per molto tempo, la sindrome epatorenale (HRS) è stata definita come "un'insufficienza renale funzionale causata da vasocostrizione intrarenale che si verifica in pazienti con malattia epatica in fase finale e in pazienti con insufficienza epatica acuta o epatite alcolica". Diversi dati contestano questa definizione di HRS e la classificazione nel tipo 1 e tipo 2. In primo luogo, la patogenesi comprende sia cambiamenti emodinamici che infiammatori. In secondo luogo, l'assenza di danni parenchimali renali, che definiscono natura funzionale, non è mai stata dimostrata dalle biopsie renali. Nuovi studi infatti hanno evidenziato come un ruolo fondamentale sia svolto dall'incremento dei livelli circolanti di citochine e chemiochine infiammatorie. Un ruolo importante è senz'altro svolto dalle infezioni batteriche ed in particolare la peritonite batterica spontanea che costituisce l'evento scatenante più comune di insufficienza renale. Le infezioni sono in grado di incrementare la produzione di vasodilatatori nel distretto splanchnico e quindi

ridurre la perfusione renale e di stimolare la produzione di citochine pro infiammatorie quali il TNF alfa, IL6, IU, che deprimono la funzione cardiaca stimolando la sintesi dell'ossido nitrico peggiorando ulteriormente la disfunzione circolatoria e la perfusione renale. Non solo le infezioni batteriche, ma anche la traslocazione batterica per sé è in grado di determinare queste alterazioni. Attuali evidenze indicano quindi che il danno renale nel paziente cirrotico è secondario a disfunzioni del microcircolo e secondario allo stato infiammatorio.

La classica distinzione di Sindrome epatorenale di Tipo 1 e di Tipo 2 veniva storicamente definita in base al periodo di tempo di sviluppo dell'insufficienza renale. Una novità importante nei criteri diagnostici per HRS si basa sul fatto di codificare la HRS come una forma speciale di danno renale acuto (AKI) con la possibilità di una precoce identificazione della funzione renale nei pazienti con cirrosi. Nella recente classificazione dell'ICA, l'HRS di tipo 1 ora corrisponde alla HRS-AKI. Di conseguenza la HRS di tipo 2 dovrebbe includere la compromissione renale che soddisfa i criteri di HRS ma non di AKI vale a HRS-NAKI (Non-AKI-HRS) comprendendo la HSR-AKD e CKD.

Un importante criterio diagnostico per AISI-HRS è l'esclusione della lesione renale strutturale, che si basa sull'esame microscopico delle urine (proteinuria, microematuria) ed esame ecografico del rene. La causa principale di AKI nei pazienti ospedalizzati per cirrosi epatica scompensata è la forma pre-renale (fino al 68% dei casi) a causa dell'uso frequente di diuretici, di grandi volumi di paracentesi senza albumina, sanguinamento dal tratto gastrointestinale e perdite di liquido gastrointestinale secondarie alla diarrea indotta da lattulosio. La prevalenza di AKI-HRS e necrosi tubolare acuta (ATN) varia notevolmente, probabilmente riflettendo la sfida di differenziare le due condizioni. La diagnosi di AKI-HRS richiede il soddisfacimento dei sottostanti criteri.

Criteri diagnostici per HRS-AKI secondo i criteri dell'International Club of Ascites:

- Presenza di cirrosi e ascite;
- Diagnosi di AKI secondo i criteri ICA-AKI;
- Nessuna risposta dopo 2 giorni consecutivi di sospensione della terapia diuretica ed espansione del volume plasmatico con Albumina 1 g/kg;
- Assenza di shock;
- Uso non recente di farmaci nefrotossici (FANS, amminoglicolidi, mdc);
- Nessun segno macroscopico di danno renale strutturale:
 - *assenza di proteinuria (> 500 mg/die)*
 - *assenza di microematuria (> 50 GR per campo)*
 - *ecografia renale nella norma.*

Tuttavia, i pazienti che soddisfano questi criteri possono ancora avere danni tubolari, quindi ATN non può essere ancora esclusa con fiducia; per tale motivo sono in corso di valutazione nuovi marcatori di danno tubolare (es NGAL) ancora in corso di validazione.



TERAPIA HRS-1 (AKI-HRS)

Una volta posta la diagnosi AKI-HRS i pazienti devono prontamente ricevere farmaci vasocostrittori in aggiunta ad Albumina.

Terlipressina: - boli ev con dose iniziale di 0.5-1 mg ogni 4-6 ore, con incremento progressivo a 2 mg ogni 4-6 ore in caso di riduzione della Creatinina sierica < 25% rispetto al valore basale dopo 3 giorni e assenza di effetti collaterali (max 12 mg/die) *oppure*

- Infusione ev continua alla dose iniziale di 2 mg/die.

Il trattamento con terlipressina deve essere mantenuto fino a completa risposta o fino ad un massimo di 14 giorni in caso di risposta parziale o non risposta. Comuni effetti collaterali sono rappresentati da diarrea, dolore addominale, sovraccarico emodinamico ed ischemia cardiaca (45-46% dei pazienti).

Albumina: L'aggiunta di Albumina al dosaggio di 20-40 gr/die è molto più efficace della Terlipressina da sola. Il trattamento deve essere mantenuto fino a completa risposta (Creatinina sierica di circa 1,5 mg/dl) o fino ad un massimo di 14 giorni in caso di risposta parziale o di non risposta.

Noradrenalina: Infusione ev continua alla dose di 0,5-3 mg/h, titolando il dosaggio per ottenere un aumento di 10 mmHg della pressione arteriosa media.

Laddove la terlipressina non fosse disponibile, l'octreotide, un analogo della somatostatina in combinazione con la midodrina, un agonista alfa-adrenergico, rappresenta l'opzione farmacologica raccomandata. L'Octreotide viene somministrata al dosaggio di 100-200 mcg per via sc ogni 8 ore. La Midodrina, invece, viene somministrata al dosaggio di 7,5 e fino a 12,5 mg per via orale tre volte al giorno; la dose deve essere titolata per ottenere un aumento di 15 mmHg della pressione arteriosa media. Sia Noradrenalina che octreotide/midodrina devono essere utilizzati sempre in combinazione con Albumina.

La recidiva di HRS-AKI nei pazienti responder dopo la sospensione del trattamento è stata riportata essere intorno al 20% dei casi. La ripetizione del trattamento è in genere efficace.

I vasocostrittori, in particolare la Terlipressina in associazione all'Albumina, risultano efficaci anche nel trattare l'HRS di tipo 2. Tuttavia in questi pazienti la recidiva dopo sospensione del trattamento è molto elevata.

Terapia di II linea

TIPS: L'uso della TIPS può migliorare la funzione renale nei pazienti con HRS di tipo 1. Tuttavia l'applicabilità della TIPS in molti pazienti è limitata a causa della severa malattia epatica. La TIPS ha mostrato di migliorare la funzione renale nei pazienti con ascite refrattaria e HRS- di tipo 2.

RRT (terapia sostitutiva della funzione renale): Deve essere considerata nei pazienti con AKI-HRS non responsivi ai vasocostrittori e nei pazienti con malattia renale terminale. Le indicazioni per RRT sono le stesse della popolazione generale: grave e/o refrattario squilibrio elettrolitico o acido-base, grave e refrattario sovraccarico di volume, iperazotemia sintomatica. In linea generale la dialisi può essere

considerata nei pazienti in attesa di trapianto, mentre negli altri pazienti deve essere considerata caso per caso.

Trattamento extracorporeo - Liver support (LS): Sia il sistema MARS (sistema di ricircolo molecolare adsorbente) che il Prometheus sono in grado di rimuovere tossine di basso peso molecolare e di ridurre i livelli di bilirubina e di altre sostanze legate a proteine eliminando sostanze tossiche svolgendo un'azione terapeutica non farmacologica importante. Nel contesto della HRS, tali sistemi hanno essenzialmente una funzione di *bridge al trapianto*.

Trapianto epatico: È l'unica strategia risolutiva con aumento della sopravvivenza a lungo termine (sopravvivenza a tre anni del 60%). Tuttavia la presenza di HRS al momento del trapianto ha un impatto negativo sulla sopravvivenza. Il trapianto simultaneo fegato-rene è la procedura di scelta qualora non ci si aspetti un recupero della funzione renale nativa dopo la fase acuta di malattia.

Il trapianto simultaneo fegato-rene trova indicazione:

- nei pazienti con cirrosi nelle seguenti condizioni: AKI di stadio 3 per 4 settimane oppure GFR stimato dall'equazione MDRD-6 ≤ 35 ml/min per 4 settimane; oppure GFR (misurato con clearance dello iotalamato ≤ 25 ml/min);
- Nei pazienti con cirrosi e CKD nelle seguenti condizioni: GFR stimato (utilizzando equazione MDRD) <40 ml/min o GFR (misurato con clearance iotalammato) ≤ 30 ml/min, proteinuria ≥ 2 g al giorno, evidenza alla biopsia renale una percentuale $>30\%$ di glomerulosclerosi globale o fibrosi interstiziale, malattia metabolica per almeno 3 mesi.

3.8 ENCEFALOPATIA EPATICA

Tra le complicanze della cirrosi epatica, l'encefalopatia epatica (EE) è quella con il maggior impatto socio-economico. L'encefalopatia epatica è una causa rilevante di ospedalizzazione e incide significativamente sul sistema sanitario con costi diretti ed indiretti. È associata ad una prognosi sfavorevole in termini di sopravvivenza e di rischio di ricorrenza, ad una riduzione della qualità di vita e ad un carico oneroso per i caregivers. L'encefalopatia epatica viene definita come una "disfunzione cerebrale causata dall'insufficienza epatica e/o dallo shunt porto-sistemico, caratterizzata da una serie di manifestazioni neurologiche e psichiatriche che variano da alterazioni subcliniche fino al coma". La prevalenza di encefalopatia epatica minima o "covert" è tra il 20 e l'80% nei pazienti con cirrosi epatica. Il rischio di sviluppare un primo episodio di encefalopatia epatica conclamata ("overt") è di circa il 25% a 5 anni dalla diagnosi di cirrosi epatica, con un rischio successivo di recidiva del 42% a un anno.

Fisiopatologia e patogenesi



La cirrosi porta alla disfunzione epatica, all'ipertensione portale e shunt porto-sistemico, all'alterazione del microbiota con traslocazione batterica, alla malnutrizione con sarcopenia, allo squilibrio elettrolitico, alla stipsi ed al sanguinamento gastrointestinale. Conseguentemente vengono generati fattori patogenetici come l'iperammoniemia, l'infiammazione sistemica e lo stress ossidativo. Tali fattori sistemici aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica con passaggio di molecole neuroinfiammatorie incluso l'ammonio. L'ammonio svolge un ruolo centrale nella patogenesi dell'EE. I suoi livelli hanno valore prognostico e sono un importante target terapeutico.

Classificazione

L'encefalopatia epatica va classificata secondo tutti i seguenti 4 fattori:

- 1) Condizioni che portano all'EE:
 - Tipo A: secondaria a insufficienza epatica acuta;
 - Tipo B: secondaria a shunt o bypass portosistemico;
 - Tipo C: secondaria a cirrosi epatica.
- 2) Gravità delle alterazioni mentali (covert o conclamata), con gradi che vanno da grado 1 (diminuzione capacità attentiva, alterato ritmo sonno-veglia) nelle forme covert e, nelle forme conclamate, grado 2 (apatia, disorientamento TS, alterazione personalità), grado 3 (sonnolenza o semi-stupor, confusione, disorientamento TS) e grado 4 (coma);
- 3) Decorso temporale delle alterazioni mentali (episodica, ricorrente, persistente);
- 4) Presenza di eventi precipitanti e facilitanti [sì (e se sì, quali), no].

Tabella7. Fattori precipitanti l'EE con frequenza decrescente

Episodica	Ricorrente
Infezioni	Disordini elettrolitici
Sanguinamento GI	Infezioni
Sovradosaggio di diuretici	Non identificato
Disordini elettrolitici	Stipsi
Stipsi	Sovradosaggio di diuretici
Non identificato	Sanguinamento GI

Figura 16. Classificazione dell'EE

Type	Severity	Time course	Facilitating and precipitating factors	Ammonia lowering agents
A Acute liver failure	Quantification/neuromonitoring is closely linked to the expertise of ICUs caring for the patients			
B Portal-systemic shunt (no significant liver disease)	Covert <			

Fonte dati HepaticEncephalopathy 2018 CPG AISF.DigLiverDis. 2019 Feb;51(2):190-205.

L'episodio di encefalopatia epatica va descritto ad esempio come: un primo episodio di encefalopatia epatica tipo C conclamata (grado III), precipitato da stipsi e infezione delle vie urinarie, che si è risolto dopo 2 giorni di trattamento con lattulosio e ciprofloxacina.

Presentazione clinica

L'EE produce un ampio spettro di manifestazioni neurologiche e psichiatriche. Esse possono variare da disturbi di personalità, disorientamento temporo-spaziale, alterazione del ciclo sonno-veglia con eccessiva sonnolenza diurna, stato confusionale acuto con agitazione, sonnolenza, fino al coma. Altri disturbi possono essere il flapping tremor o asterixis (non patognomonico dell'EE), segni extrapiramidali, e la cosiddetta mielopatia epatica, caratterizzata da prevalenza di disfunzione motoria. È ormai noto che le manifestazioni cliniche dell'encefalopatia epatica non sono sempre reversibili ed episodi ricorrenti e multipli si possono associare ad alterazioni neurocognitive persistenti anche dopo il trapianto di fegato.

Diagnosi

La diagnosi di EE epatica si basa su 4 fattori: 1) quadro clinico caratteristico; 2) presenza di insufficienza epatica severa e/o shunt porto-sistemico; 3) esclusione di cause alternative che possono spiegare il quadro clinico; 4) risposta al trattamento di riduzione dell'ammonio. Spesso è una diagnosi di esclusione in quanto i pazienti cirrotici possono andare incontro ad alterazioni dello stato mentale secondarie a farmaci, abuso di alcol, droghe, iponatriemia e malattie psichiatriche.

Tabella 8. Diagnosi differenziale

Overt HE or acute confusional state	
Alcohol	(intoxication, withdrawal, Wernicke)
NeuroB\fections ElednXyte disixders	(hypointremia and hypercalcemia)

Fonte dati: EASL-AASLD Guidelines 2014. J Hepatol 2014; 61(3): 642-59.

Per la diagnosi vengono utilizzati i criteri di West Haven che comprendono la descrizione clinica ed i gradi di encefalopatia. In caso di alterazione significativa dello stato di coscienza fino al coma, si utilizza anche la scala GCS (Glasgow Coma scale). Nelle forme minime spesso sono necessari test neuropsicologici, come il ANT (Animal Naming Test), ovvero il numero di animali elencati in 60 secondi. Nei pazienti con livello di istruzione molto elevato o stili di vita impegnativi da un punto di vista mentale, la diagnosi di EE minima dovrebbe essere formulata mediante l'impiego combinato di test neuropsicologici e neurofisiologici. Tra i test di laboratorio, oltre all'emocromo, funzionalità epatica e renale, elettroliti, glicemia, TSH, PCR, assume ruolo centrale il dosaggio dell'ammoniemia, che ha un elevato valore predittivo negativo. Pertanto la diagnosi di EE è incompatibile in un paziente cirrotico con normali valori di ammoniemia e ciò deve indirizzare verso la ricerca di diagnosi alternative causa di alterazioni neurocognitive. Inoltre, i valori di ammoniemia hanno anche un valore prognostico, con valori più elevati che si associano a forme più severe di encefalopatia epatica. Gli esami di neuroimaging (TC o RM) si utilizzano per escludere cause alternative o concomitanti di danno cerebrale, in particolare se il profilo clinico è inusuale, se i sintomi sono comparsi improvvisamente, se vi sono segni neurologici focali o in caso di assente risposta al trattamento (della causa precipitante o ipoammoniizzante) dopo 12-24 ore.

Trattamento

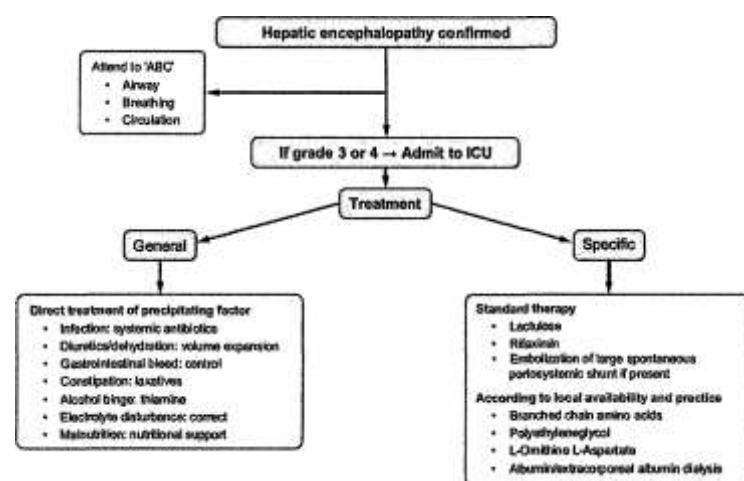
Nell'EE di tipo A e in generale nei pazienti con EE di grado 3 e 4 dovrebbe essere considerata l'intubazione. La presenza di segni di ipertensione endocranica dovrebbe essere controllata ad intervalli regolari. Nell'EE di tipo B va valutata la fattibilità ed i pro e i contro della chiusura di uno shunt porto-sistemico. Da un punto di vista farmacologico va trattata come l'EE di tipo C. Il trattamento dell'EE di tipo C prevede 4 fronti di intervento:

- Assistenza ai pazienti con alterazione dello stato di coscienza, in particolare nei pazienti con forme severe, a rischio di inalazione, che andrebbero assistiti in terapia intensiva;
- Ricerca e trattamento di possibili cause alternative di tale alterazione mentale;
- Identificazione dei fattori precipitanti e loro trattamento;



- Inizio di una terapia empirica ipoammoniizzante.

Figura 17. Algoritmo terapeutico nel paziente ospedalizzato per EE conclamata



Fonte dati: J Hepatol 2020; 73: 1526-1547

L'EE minima o covert non va in genere trattata, ma va valutato caso per caso. Come primo approccio vanno indicate modifiche nella dieta, soprattutto con apporto di fibre, probiotici e adeguato introito proteico. La profilassi primaria non è generalmente raccomandata, tranne per i pazienti cirrotici con un elevato rischio di sviluppare una EE conclamata, come nel caso di emorragia dal tratto digestivo superiore. Il trattamento dei fattori causali ed aggravanti la cirrosi epatica (ad esempio eliminare gli alcolici nelle cirrosi esotossiche, istituire il trattamento antivirale nelle forme virus-correlate) è da considerarsi una strategia di profilassi primaria.

Trattamento dell'encefalopatia conclamata:

- Disaccaridi non assorbibili - lattulosio: rappresentano la prima linea di trattamento. Meccanismi di azione: a) come lassativi osmotici, favorendo l'eliminazione dell'ammonio; b) acidificando il contenuto intestinale con ridotto assorbimento dell'ammonio; c) come probiotici, con conseguente ridotta produzione di ammonio. Dose iniziale: 15-20 ml ogni 12 ore allo scopo di ottenere 2-3 evacuazioni di feci morbide. La dose va poi adattata.
- Antibiotici non assorbibili - rifaximina: rappresenta la terapia add-on al lattulosio, per prevenire la ricorrenza dell'EE conclamata ovvero nei pazienti che hanno sviluppato un secondo episodio di EE conclamata entro 6 mesi dal primo (profilassi secondaria). Meccanismi di azione: a) modulazione della composizione e funzione del microbiota intestinale; b) effetti anti-infiammatori ed eubiotici. Dosaggio: 1 cp da 550 mg due volte al giorno. Qualora non fosse disponibile tale formulazione sono indicati 400 mg tre volte al giorno. Il suo utilizzo a lungo termine, insieme al lattulosio, si associa anche a riduzione della mortalità.

Durata del trattamento: generalmente, dopo un primo episodio di EE, la terapia di profilassi viene mantenuta in maniera continuativa dato l'alto rischio di ricorrenza. In alcuni casi, in cui si ottiene il controllo dei fattori precipitanti o il miglioramento della funzione epatica o dello stato nutrizionale, la terapia profilattica può essere interrotta.

Tale terapia invece non si è mostrata efficace per l'EE nei pazienti sottoposti a posizionamento di TIPS. In tali casi può essere risolutiva una riduzione del diametro dello stent, sebbene ciò comporti un aumento della pressione portale. Nei pazienti con EE persistente o altamente ricorrente, dovrebbe essere esclusa la presenza di shunt porto-sistemici spontanei mediante ecocolorDoppler e, se negativo, angio-TC dell'addome.

Nei pazienti con risposta sub-ottimale a lattulosio e rifaximina, possono essere impiegati, come terapie complementari, gli aminoacidi ramificati per via orale (BCAAs), i probiotici (come VSL#3), L-Ornitina L-Aspartato per ev (non disponibile in Italia), i rimotori dell'azoto non ureico e l'albumina.

Aspetti nutrizionali

L'EE si verifica più frequentemente nei pazienti cirrotici con malnutrizione. La sarcopenia è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di encefalopatia epatica dopo posizionamento di TIPS. La stessa iperammoniemia può alterare la funzione muscolare contribuendo alla perdita muscolare innescandosi così un circolo vizioso. La riduzione dell'apporto proteico non è raccomandata. Lo stato nutrizionale di tutti i pazienti con EE dovrebbe essere valutato accuratamente mediante anamnesi relativa alle abitudini alimentari e dati antropometrici. Sono consigliati piccoli pasti equamente distribuiti durante la giornata e uno snack in tarda serata, evitando il digiuno. L'apporto energetico giornaliero dovrebbe essere di 35-40 kcl/Kg di peso e l'apporto proteico giornaliero di 1.2-1.5 g/Kg/di peso. L'uso di aminoacidi a catena ramificata potrebbe essere utile nei pazienti che non tollerano la dieta ricca di proteine. Nei pazienti che non possono assumere cibo per bocca, con EE di grado 3-4, vanno considerati il posizionamento di un sondino naso-gastrico o la nutrizione parenterale.

Trapianto

Considerato che l'EE conclamata è un predittore di mortalità e che lo sviluppo di episodi di EE conclamata indica un peggioramento della funzione epatica e della prognosi, dopo il primo episodio il paziente dovrebbe essere indirizzato ad un centro trapianti di fegato. Anche l'associazione con la mielopatia epatica rappresenta un'indicazione al trapianto di fegato. Inoltre, il trapianto andrebbe preso in considerazione per i casi in cui l'encefalopatia epatica compromette severamente la qualità di vita del paziente, nonostante una terapia medica massimale.

Follow-up

È fondamentale istruire i pazienti ed i caregivers sugli effetti della terapia, sull'importanza dell'aderenza e dell'adeguata nutrizione, sul riconoscimento dei primi sintomi di ricorrenza dell'EE e sulle azioni da intraprendere. Dopo la dimissione ospedaliera vanno programmati controlli clinici ambulatoriali.



3.9 CARDIOMIOPATIA CIRROTICA

Introduzione, definizione e criteri diagnostici

Si definisce cardiomiopatia cirrotica una disfunzione cardiaca in pazienti con cirrosi epatica caratterizzata da una ridotta reattività contrattile allo stress e/o alterato rilasciamento diastolico con anomalie elettrofisiologiche in assenza di altre malattie cardiache note e a prescindere dall'eziologia della cirrosi.

La diagnosi, pertanto, si basa sui seguenti criteri:

Disfunzione sistolica:

- Aumento attenuato della gittata cardiaca con esercizio, stimolo volumetrico o stimoli farmacologici;
- Frazione di eiezione a riposo <55%.

Disfunzione diastolica:

- Rapporto E/A <1,0 (corretto per età);
- Tempo di decelerazione prolungato (> 200 msec);
- Tempo di rilassamento isovolumetrico prolungato (> 80 msec).

Criteri di supporto:

- Anomalie elettrofisiologiche;
- Risposta cronotropa anormale;
- Disaccoppiamento/dissincronia elettromeccanica;
- Intervallo QTc prolungato;
- Ingrandimento atriale sinistro;
- Aumento della massa miocardica;
- Aumento di BNP e pro-BNP;
- Aumento della troponina I.

I dati sull'attuale prevalenza di questa cardiomiopatia sono limitati in quanto rimane spesso silente con funzionalità cardiaca normale fino all'esposizione del paziente allo stress. Si stima che circa il 50% dei pazienti sottoposti a trapianto epatico sviluppa alcuni sintomi dovuti alla disfunzione cardiaca, tanto che alcuni autori suggeriscono di utilizzare tests per valutare la disfunzione diastolica (ecocardiogramma, risonanza magnetica cardiaca dinamica) come utile mezzo di screening per individuare la cardiopatia cirrotica nei pazienti con cirrosi moderatamente avanzata.

Questi pazienti possono essere pressoché asintomatici per molto tempo per via della vasodilatazione periferica dovuta alla caduta delle resistenze, che determina una riduzione del post-carico mascherando un'eventuale disfunzione cardiaca a riposo.

La funzione sistolica risulta essere, infatti, normale o addirittura incrementata nella maggior parte dei pazienti con cirrosi a causa della circolazione iperdinamica associata ad elevata gittata cardiaca e a tachicardia, ma l'esercizio fisico o lo stress farmacologico (angiotensina II, terlipressina) possono



slatentizzare la sottostante disfunzione sistolica. Le modifiche cardiovascolari nella cardiomiopatia cirrotica a riposo e sotto stress sono riportate nella Figura 18 sottostante.

Figura 18. Modifiche cardiovascolari nella cardiomiopatia cirrotica a riposo e sotto stress (*riadattata da Moller & Henriksen 2010*)

A RIPOSO
<i>CUORE</i>
Frequenza cardiaca T
Gittata cardiaca T
Volume dell'atrio sinistro T
Volume del ventricolo sinistro 4 (T)
Volume dell'atrio destro 4 T 4
Pressione nell'atrio destro 4
Pressione telediastolica del ventricolo destro 4
Pressione nell'arteria polmonare 4
Pressione di incuneamento capillare polmonare 4
Pressione nell'atrio sinistro 4
Pressione telediastolica del ventricolo destro 4
<i>CIRCOLAZIONE SISTEMICA</i>
Volume plasmatico T
Volume totale ematico
Volume ematico periferico T
Volume ematico centrale e arterioso 4
Gittata cardiaca (4) (I)
Pressione arteriosa
Frequenza cardiaca
Resistenza vascolare sistemica
SOTTO STRESS
Frequenza cardiaca
Lavoro
Pressione arteriosa durante l'esercizio
Pressione nell'atrio sinistro T
Volume del ventricolo sinistro T
Gittata cardiaca 4
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro T

Cenni fisiopatologici

La cirrosi si associa ad importanti alterazioni emodinamiche e cardiovascolari. La maggior parte dei pazienti quindi giunge alla diagnosi solo quando la cirrosi raggiunge uno stadio avanzato e sono già evidenti i segni e i sintomi di uno scompenso cardiaco, solitamente diastolico con frazione di eiezione conservata. L'esame ecocardiografico, l'ECG e la RM cardiaca rappresentano le migliori metodiche disponibili per lo studio e lo screening di questi pazienti.

Le anomalie elettrofisiologiche osservate nella cirrosi comprendono un prolungamento dell'intervallo QT ed una dissociazione elettromeccanica. Queste anomalie sono state collegate ad una disfunzione autonoma. La principale modifica elettrocardiografica nella cirrosi epatica è un prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca, rilevabile nel 50% pazienti, ed è indipendente dall'eziologia dell'epatopatia.

È possibile osservare un allungamento del QT nel 25% dei pazienti in classe Child-Pugh A, nel 50% circa dei pazienti in classe Child-Pugh B e nel 60% dei pazienti in classe Child-Pugh C.

Studi clinici hanno messo in luce una possibile influenza dello shunt porto-sistemico nel determinare l'alterata ripolarizzazione ventricolare che si manifesta con il prolungamento del QT, probabilmente attraverso il passaggio di sostanze cardioattive dalla circolazione splancnica a quella sistemica che, trasportate al cuore, potrebbero essere responsabili del prolungamento dell'intervallo QT.

La valutazione dell'allungamento dell'intervallo QT in corso di cirrosi può permettere di individuare un segno precoce di cardiomiopatia cirrotica.

Sono diversi i meccanismi fisiopatologici che contribuiscono allo sviluppo della cardiomiopatia cirrotica. La vasodilatazione splancnica e l'ipertensione portale sono le caratteristiche tipiche dei pazienti con malattia epatica in stadio avanzato e sono alla base di una condizione nota come circolo iperdinamico.

La sindrome circolatoria iperdinamica, denominata anche "sindrome da progressiva vasodilatazione" è tipica dei pazienti cirrotici; segue l'ipertensione portale e non dipende dall'eziologia della malattia epatica.

Le principali manifestazioni emodinamiche sono l'aumento della gittata cardiaca, della frequenza cardiaca, della volemia, la progressiva riduzione delle resistenze vascolari periferiche e una pressione arteriosa normale o ridotta.

Negli stadi precoci della cirrosi non si riscontrano chiare alterazioni a livello dell'apparato cardiovascolare, ma con il progredire della patologia si evidenzia una correlazione diretta tra la severità della patologia epatica (espressa secondo la classificazione di Child-Pugh o con il punteggio MELD) e il grado di alterazioni emodinamiche.

Nei pazienti cirrotici si rileva un importante aumento del volume ematico, ma la distribuzione della volemia non è omogenea tra il distretto centrale e quello periferico. Il distretto centrale (cuore, polmoni, albero arterioso), da cui dipende la pressione arteriosa e la portata cardiaca, presenta una ridotta volemia, al contrario dei distretti "non centrali" (splancnico) dove la volemia risulta incrementata.

Sono vari i meccanismi patogenetici che contribuiscono a determinare le alterazioni cliniche della cardiomiopatia cirrotica come l'alterata funzione recettoriale dei recettori β -adrenergici e l'azione di svariati mediatori neuromorali come gli endocannabinoidi, il monossido di azoto (NO) e il monossido di carbonio (CO).

Riguardo agli aspetti disfunzionali cardiaci, la funzione sistolica è correlata alla capacità del cuore di mantenere un'adeguata pressione arteriosa e una sufficiente gittata cardiaca. Nonostante le alterazioni emodinamiche che si sviluppano nei pazienti con malattia epatica includano un'elevata gittata cardiaca e una pressione arteriosa solitamente normale, la disfunzione sistolica è inclusa nella definizione della cardiomiopatia cirrotica. La funzione sistolica, e quindi la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, è normale o aumentata nella maggior parte dei pazienti cirrotici a riposo, nei quali si evidenziano anche le manifestazioni del circolo iperdinamico tra cui la tachicardia e l'aumento della gittata cardiaca. Questo si

verifica per la caduta delle resistenze vascolari periferiche che comporta una riduzione del post-carico. Tuttavia, nel momento in cui interviene uno stimolo sia di tipo fisico che farmacologico, la disfunzione sistolica può essere smascherata, con un minor aumento della gittata e della frequenza dei pazienti cirrotici rispetto alla popolazione sana, e conseguente riduzione della frazione di eiezione. L'origine può essere ricondotta a una risposta cardiaca inadeguata con una riduzione della riserva coronarica e una ridotta estrazione di ossigeno.

Invece la disfunzione diastolica si caratterizza per un anomalo rilasciamento del ventricolo sinistro che ne compromette un adeguato riempimento. Tale disfunzione determina un aumento delle pressioni del ventricolo sinistro a fine diastole e un aumento della quota di riempimento dovuta alla contrazione atriale. Questo determina un cambiamento del pattern del flusso trans-mitralico, rilevabile in circa la metà dei pazienti con cirrosi. La disfunzione diastolica rappresenta la conseguenza di un aumento della stiffness della parete miocardica a causa dell'ipertrofia cardiaca, della presenza di fibrosi e di edema sub-endoteliale. L'alterata funzione diastolica del ventricolo sinistro è l'anomalia cardiaca più frequentemente indagata nei pazienti con cirrosi, essendo presente in circa il 30-50 % di questi ultimi. Le anomalie della funzione diastolica possono essere evidenziate all'esame ecocardiografico con una riduzione del rapporto E/A e un allungamento del tempo di decelerazione.

Tra le anomalie elettrofisiologiche più frequenti, l'intervallo QT indica la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare e dipende dalla frequenza cardiaca: all'aumentare di quest'ultima diminuisce il QT. Diversi sono i canali ionici implicati nel prolungamento del potenziale d'azione delle cellule cardiache che comporta un allungamento della sistole ventricolare e un aumento del QT, in particolare l'alterata funzione dei canali del potassio evidenziata in alcuni modelli animali conduce a un prolungamento del potenziale d'azione.

Le alterazioni della fluidità della membrana, dei recettori e dei canali ionici sono i fattori maggiormente implicati nelle anomalie elettrofisiologiche nella cardiomiopatia cirrotica. Tali anomalie elettrofisiologiche potrebbero essere associate a un aumento del rischio di aritmie ventricolari e di morte cardiaca improvvisa, eventi rari nella cirrosi e il cui significato clinico non è ancora stato del tutto chiarito.

Clinica

La cardiomiopatia cirrotica è un'entità subclinica. Dal punto di vista delle conseguenze della cardiomiopatia cirrotica, la funzione sistolica nei pazienti cirrotici è normale in condizioni basali, mentre la sua compromissione si rende evidente in condizioni di stress. Anche le infezioni costituiscono un fattore di stress, infatti si suppone che la peritonite batterica spontanea possa causare una cardiomiopatia settica indotta da citochine, che hanno un effetto inotropo negativo aggravando la preesistente situazione cardiaca e emodinamica. Lo sviluppo della sindrome epatorenale peggiora il quadro, con una compromissione della gittata a partire dalla riduzione del precarico e dall'incapacità del cuore di aumentare la frequenza in risposta alla stimolazione del sistema simpatico.

La disfunzione cardiaca presente nei pazienti cirrotici sembra essere un determinante importante per lo sviluppo della sindrome epato-renale, che si configura come un'insufficienza renale funzionale presente in circa il 20% dei pazienti con cirrosi in stadio avanzato e costituisce un fattore prognostico negativo. Questa condizione fa seguito alle alterazioni emodinamiche tipiche della cirrosi, tra cui la riduzione della volemia centrale a causa della vasodilatazione splancnica, il crollo delle resistenze vascolari periferiche e la successiva ipotensione. La conseguenza è un'importante attivazione del sistema simpatico, del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del rilascio di vasopressina. La disfunzione diastolica si rende evidente quando il cuore non è più in grado di rilasciarsi correttamente per permettere il riempimento ventricolare. Questa complicanza viene spesso messa in evidenza dopo una procedura di TIPS che comporta un significativo aumento di flusso dal circolo splancnico al circolo sistemico, con un aumento delle pressioni di riempimento. Il rischio è quello di stressare ulteriormente un sistema cardiovascolare già alterato potendo arrivare anche allo scompenso cardiaco. L'allungamento del QT è poco significativo sul piano clinico, non costituendo un fattore di rischio certo per lo sviluppo di aritmie potenzialmente pericolose. La sua importanza diviene evidente dopo trapianto di fegato o TIPS, essendo associato a un maggior rischio di sanguinamento, infezione, mortalità e insufficienza multiorgano.

Diagnosi

La diagnosi di cardiomiopatia cirrotica è ancora difficile da determinare a causa della mancanza di strumenti diagnostici specifici. Nei pazienti con cirrosi, la funzione sistolica del ventricolo sinistro a riposo è normale, come stimato dalla determinazione della frazione di eiezione, ma tende a manifestarsi in condizioni di stress. Nel 25% dei pazienti cirrotici è stata osservata infatti una risposta ridotta del ventricolo sinistro alla stimolazione delle catecolamine all'ecocardiografia da stress con dobutamina.

Questi risultati indicano che la valutazione ecocardiografica convenzionale della funzione sistolica del ventricolo sinistro basata sulla misurazione della frazione di eiezione a riposo non è un buon indice di contrattilità nei pazienti cirrotici. Recentemente, l'ecocardiografia bidimensionale speckle-tracking è stata proposta come metodica più sensibile e precoce per rilevare la disfunzione del ventricolo sinistro subclinica.

L'esame ecocardiografico permette di valutare sia la funzione sistolica che la funzione diastolica. La funzione sistolica del ventricolo sinistro viene espressa attraverso la valutazione della frazione di eiezione. Può essere calcolata come la differenza tra il volume telediastolico e il volume telesistolico del ventricolo sinistro, diviso il volume telediastolico. Anche le anomalie della funzione diastolica possono essere evidenziate tramite ecocardiografia. In particolare, è possibile evidenziare anche una disfunzione diastolica ancora in fase asintomatica. Il metodo standard di cui si avvale la stima ecocardiografica della funzione diastolica è il profilo Doppler del flusso transmitralico. Il profilo normale è caratterizzato dalla presenza di due picchi E e A, che rappresentano, rispettivamente, la velocità massima raggiunta nte fase di

riempimento rapido e la velocità di flusso durante la sistole atriale; il tempo di decelerazione della velocità E si riduce proporzionalmente alla rapidità dell'aumento della pressione ventricolare, mentre l'ampiezza dell'onda A è determinata dalla funzione sistolica atriale, dal precarico e dalla compliance ventricolare sinistra. Il Doppler tissutale è un'applicazione ecocardiografica con la quale viene valutata la velocità di movimento della parete miocardica: per lo studio della funzione diastolica si misura, convenzionalmente, la velocità di spostamento del miocardio a livello dell'anulus mitralico sia sul versante laterale, sia su quello settale.

Un test ecocardiografico da stress invece potrebbe smascherare la cardiomiopatia cirrotica anche in coloro che a riposo non mostrano disfunzione cardiaca. Durante lo stress le pressioni di riempimento ventricolare si modificano lievemente nei soggetti sani, mentre se presente una disfunzione cardiaca si osserva un aumento di tali valori pressori al fine di mantenere il riempimento del ventricolo sinistro e lo stroke-volume. Il rapporto E/e' correla con le pressioni di riempimento ventricolare durante lo stress. L'ecocardiografia da stress con dobutamina identifica i pazienti con disfunzione diastolica (aumento di E/e') non riconoscibile a riposo. Il riconoscimento di un alterato rilassamento diastolico durante lo stress fornisce una possibile spiegazione per i frequenti eventi cardiovascolari come l'edema polmonare che si sviluppano in seguito a TIPS o trapianto, in quanto l'intervento comporta un rapido incremento del precarico e di conseguenza un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro. La disfunzione sistolica a riposo viene individuata tenendo conto della frazione di eiezione, ma a causa dello stato circolatorio iperdinamico, della riduzione della volemia a livello centrale e alla riduzione del precarico e del postcarico, è difficile diagnosticare questa condizione a riposo anche dopo un'attenta valutazione ecocardiografica. Un test da stress farmacologico riesce a individuare la presenza della disfunzione sistolica in un'importante quota di pazienti.

La risonanza magnetica cardiaca è emersa anche come un'altra metodica non invasiva per la misurazione della funzione cardiaca, fornendo una rappresentazione tridimensionale della struttura del cuore. Questo approccio produce gli stessi indici di funzione diastolica dell'ecocardiografia ma con una maggiore sensibilità e riproducibilità. Allo stato attuale, l'uso della risonanza magnetica cardiaca per la valutazione della funzione diastolica può essere considerato solo uno strumento di ricerca.

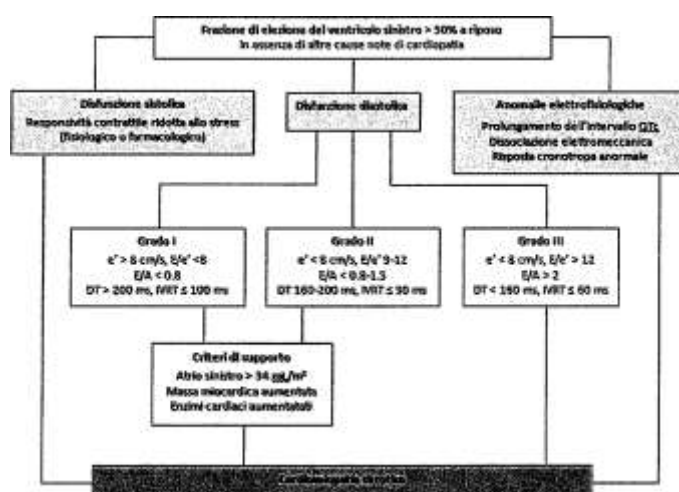
La spettroscopia di risonanza magnetica ha il potenziale per riconoscere i cambiamenti nella bioenergetica e nel metabolismo del miocardio. Infine la scintigrafia miocardica permette una valutazione più accurata nei casi in cui l'esame ecocardiografico non sia sufficiente.

L'approccio diagnostico alla cardiomiopatia cirrotica prevede inoltre la determinazione dei peptidi natriuretici i cui valori sono elevati nei pazienti con cirrosi sia compensata che scompensata. È possibile dosare il peptide natriuretico atriale (ANP) rilasciato dalle cellule atriali in seguito all'aumento di volume e allo stiramento della parete. Questo comporta un aumento dei livelli di ANP, almeno finché la cirrosi in fase di scompenso non alteri ulteriormente la situazione emodinamica. Anche il peptide natriuretico cerebrale

(BNP) e il pro-ormone pro-BNP sono aumentati in corso di cirrosi e correlano maggiormente con lo stadio della patologia epatica e con la severità della disfunzione miocardica e dell'ipertrofia ventricolare. Possono essere utili per una valutazione iniziale della cardiomiopatia cirrotica ma non sono un indicatore certo della circolazione iperdinamica. La Troponina I ad alta sensibilità sembra essere utile per studiare i pazienti con il sospetto clinico di cardiomiopatia cirrotica.

I pazienti cirrotici devono eseguire un esame elettrocardiografico a 12 derivazioni che permette di evidenziare eventuali anomalie nella generazione e nella conduzione dell'impulso. Uno dei parametri più importanti da valutare è, come già detto, l'intervallo QT, che esprime il tempo necessario per la depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolare, il quale determina un aumento del rischio di aritmie ventricolari. Tuttavia per l'interpretazione di tale valore è necessario considerare che non solo la cirrosi epatica può comportare un allungamento del QT ma anche diverse patologie, condizioni genetiche e farmaci.

Figura 19. Algoritmo per la diagnosi di cardiomiopatia cirrotica (riadattata da Ruiz-del-Àrbol & Serradilla 2015). DT: tempo di decelerazione; IVRT: tempo di rilasciamento isovolumetrico.



Terapia

Attualmente non esiste un trattamento specifico per la cardiomiopatia cirrotica. Il trattamento comincia solo quando si rendono chiari i segni e i sintomi di una compromissione cardiaca e non differisce dalle strategie terapeutiche attuate per i pazienti non cirrotici.

Gli agenti farmacologici che facilitano il rilassamento miocardico e migliorano la compliance del ventricolo sinistro sarebbero teoricamente ideali per il trattamento della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. I beta-bloccanti, i calcio-antagonisti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II sono gli agenti più frequentemente usati per il trattamento della

disfunzione diastolica. Gli ACE inibitori o gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono probabilmente utili per ridurre la progressione della disfunzione diastolica ventricolare sinistra di grado 1. Questi inibitori sono tuttavia controindicati perché possono precipitare una profonda ipotensione e aggravare lo stato vasodilatatore sistemico dei pazienti con cirrosi avanzata.

Gli agenti inotropi positivi aumentano il tasso di rilassamento del ventricolo sinistro, ma i glicosidi cardiaci sono inefficaci nell'aumentare il lavoro cardiaco nei pazienti con cirrosi alcolica.

I recettori β adrenergici cardiaci sono downregolati nella cirrosi, quindi la somministrazione di β -agonisti come l'isoproterenolo o la dobutamina non è utile per il trattamento della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Dal momento che la maggior parte del riempimento del ventricolo sinistro si verifica all'inizio della diastole, prolungare il tempo di riempimento diastolico con un β -bloccante non sarebbe vantaggioso nei pazienti con disfunzione diastolica ventricolare sinistra di grado 2. I dati sperimentali sugli animali hanno dimostrato che il rilassamento diastolico precoce è compromesso dai β -bloccanti; inoltre, questi farmaci possono essere dannosi a causa della riduzione della gittata cardiaca. La somministrazione di β -bloccanti è associata a una scarsa sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con cirrosi e ascite refrattaria. Questi risultati suggeriscono che i β -bloccanti dovrebbero essere evitati in questi pazienti.

È stato anche dimostrato come la terapia con β -bloccante non selettivo possa essere in grado di ridurre l'intervallo QT prolungato verso valori normali in pazienti cirrotici ma, dato che le aritmie pericolose per la vita sono rare nella cirrosi e che al momento ci sono poche evidenze che dimostrino che il trattamento con i β -bloccanti prevenga il loro verificarsi, al momento il prolungamento dell'intervallo QT nei pazienti con cirrosi non è di per sé un'indicazione al trattamento con β -bloccanti.

La gestione della cardiopatia cirrotica con insufficienza cardiaca deve seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti non cirrotici, inclusa la restrizione di sali e liquidi, diuretici e riduzione del post-carico. Anche il trattamento del pre-carico dovrebbe essere un obiettivo per il trattamento della disfunzione ventricolare diastolica. I diuretici sono una terapia appropriata per ridurre il precarico ventricolare sinistro. Gli antagonisti dell'aldosterone, per esempio, contrastano l'effetto sulla crescita di fibroblasti e cardiomiociti e riducono il carico di volume circolatorio. Bisogna sottolineare tuttavia che i diuretici nella cirrosi epatica devono essere usati con giudizio poiché la sensibilità alla riduzione del volume dei pazienti con disfunzione diastolica del ventricolo sinistro comporta il rischio che un'eccessiva diuresi provochi un'improvvisa diminuzione della gittata sistolica.

Nei casi di cardiomiopatia cirrotica influenzata dall'insufficienza surrenalica il trattamento con steroidi potrebbe portare a un miglioramento della funzione cardiaca in condizioni di stress, ma questo approccio richiede ulteriori valutazioni.

È infine importante controllare la funzionalità renale e la concentrazione sierica di potassio, specialmente in quei pazienti con una funzione renale già compromessa.



Il trapianto di fegato predispone al rischio di compromissione emodinamica peri-operatoria. Durante la riperfusione post-trapianto si verifica uno stress emodinamico caratterizzato da un repentino aumento del pre-carico. Nel contesto di una cardiomiopatia, l'aumento della pressione di incuneamento capillare predispone ad un rischio di instabilità emodinamica post-riperfusione. La sindrome post-riperfusione colpisce l'8-30% dei pazienti durante l'intervento ed è caratterizzata da una diminuzione della pressione arteriosa media di almeno il 30% entro i primi 5 minuti e da bradicardia, dopo il declampaggio della vena porta e la susseguente riperfusione epatica.

L'insufficienza cardiaca, l'infarto miocardico e le aritmie nel periodo peri-operatorio e post-operatorio dopo il trapianto epatico sono stati riportati nel 25-70% dei pazienti. Altri studi retrospettivi indicano che l'insufficienza cardiaca sistolica ha una probabilità significativamente maggiore di svilupparsi nel post-operatorio nei pazienti con pressione arteriosa polmonare elevata od elevata pressione nel cuore destro prima dell'intervento. La valutazione pre-operatoria con l'ecocardiografia transtoracica può aiutare a identificare quei candidati al trapianto epatico a maggior rischio di sviluppare la sindrome da scompenso cardiaco clinico dopo l'intervento.

Le cause cardiache di morte immediata dopo il trapianto epatico comprendono la sindrome post-riperfusione, l'ipertensione polmonare e la cardiomiopatia. La presenza di cardiomiopatia cirrogena pre-operatoria potrebbe essere un fattore di rischio per complicanze dopo il trapianto epatico. Recentemente, è stato suggerito che la disfunzione diastolica del ventricolo sinistro pre-trapianto è associata ad un aumentato rischio di rigetto dell'allogrfto e di fallimento dell'innesto. Tutti questi dati suggeriscono la necessità di un'attenta valutazione cardiaca dei pazienti cirrotici candidati al trapianto di fegato.

È importante nella valutazione dei pazienti candidati a trapianto di fegato stabilire la reale utilità del trapianto e la probabilità di sopravvivenza del paziente con eventuali patologie cardiovascolari, tenendo anche in considerazione la scarsa disponibilità di organi.

Percorso assistenziale per screening, valutazione e follow-up

1. Screening di I livello (MMG; Specialista)

Valutazione della presenza di eventuali segni clinici di scompenso e disfunzione cardiaca:

- ad ogni visita periodica di controllo, con cadenza non superiore a 12 mesi

Esecuzione ECG

- annuale in caso di CHILD-PUGH A in assenza di comorbidità cardiovascolari¹
semestrale in caso di CHILD-PUGH B-C, oppure in presenza di comorbidità cardiovascolari*

2. Screening di II livello (Internista o Cardiologo)

In caso di sospetto clinico di scompenso/disfunzione cardiaca, approfondimento mediante dosaggio BNP:

¹ ipertensione, diabete mellito, AOCP, ateromasia carotidea, pregresso evento cardio- o cerebro-vascolare (anche transitorio), aritmie, cardiopatia nota.



- In caso di esito negativo dell'esame del BNP, cercare altre cause a cui ricondurre i segni clinici riscontrati;
- In caso di esito positivo dell'esame del BNP:
 - *Valutazione internistica completa* con esecuzione di ECG, RX torace, Ecografia dell'addome completo ed esami ematochimici (tra cui emocromo, funzionalità renale, epatica, albuminemia, elettroliti, screening emocoagulativo);
 - *Valutazione ecocardiografica* con eventuale successiva progressione diagnostica mediante esami di III livello.

3. Follow-up (Internista o Cardiologo)

Valutazione periodica da parte dello Specialista Internista o Cardiologo, con invio da parte del MMG presso gli ambulatori dedicati, con cadenza trimestrale.

3.10 INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA SU CRONICA (ACLF)

Definizione

ALF è definita da encefalopatia epatica e coagulopatia in un paziente con danno epatocellulare acuto in assenza di una preesistente malattia epatica. Il denominatore comune è il danno/scompenso epatico acuto. Il termine insufficienza epatica acuta su cronica (ACLF) definisce un brusco e pericoloso peggioramento delle condizioni cliniche in pazienti con cirrosi o malattie epatiche croniche con comparsa di coagulopatia a genesi epatica (deficit di sintesi dei fattori della coagulazione) a cui si aggiungono uno o più insufficienze d'organo. Lo scompenso acuto di una epatopatia cronica si manifesta sotto forma di cirrosi epatica acutamente scompensata o come insufficienza epatica acuta su cronica. E' necessario comprendere se ci troviamo di fronte a un paziente con solo scompenso acuto della cirrosi o se ci troviamo di fronte a un paziente con insufficienza epatica acuta su cronica, che, allo stesso quadro associa una severa coagulopatia e, alla presentazione o successivamente, compaiono insufficienze d'organo. Questa sindrome, a differenza del mero scompenso della cirrosi, è associata ad un alto rischio di morte a breve termine (cioè, morte <28 giorni dopo il ricovero in ospedale).

Percorso diagnostico e diagnosi differenziale

Quindi il primo passo da fare nell'affrontare questa tipologia di paziente è un corretto inquadramento iniziale che permetta di distinguere tra varie forme di epatopatia con presentazione acuta. Di fronte a un paziente che presenta segni di danno epatico acuto è importante conoscere l'esistenza o meno di una patologia cronica di fegato.

Una volta fatta la diagnosi, si dovrà determinare la severità alla presentazione con l'impiego di scoring system che attribuiscono un punteggio in base alla severità di ognuna delle insufficienze d'organo.



Per l'European Association for the Study of the Liver — Chronic Liver Failure (EASL-CLIF) Consortium, la diagnosi di organ failure si basa sul Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) OF (CLIF-C OF) scoring system che valuta 6 sistemi di organi (fegato, reni, cervello, coagulazione, circolazione e respirazione).

Figura 20.

Organ system	Variable	Scale		
		1 point	2 points	3 points
Liver	Bilirubin (mg/dl)	≤6.0	>6.0 to ≤12.0	≥12
Kidney	Creatinine (mg/dl)	≤1.5	>2.0 to ≤3.5	≥3.5 or use of RRT
Cerebral	HE grade (West Haven criteria)	0	I - II	III - IV or endotracheal intubation for HE
Coagulation	INR	≤2.0	≥2.0 to ≤2.5	≥2.5
Circulation	MAP (mm Hg)	≥70	<70	Use of vasopressors
Respiration	PaO ₂ /FIO ₂ SpO ₂ /FIO ₂	>300 >357	>200 to ≤300 >214 to ≤357	<200 <214 Or use of mechanical ventilation

Di conseguenza, sono definiti 4 gruppi di pazienti con cirrosi scompensata acutamente: un gruppo di pazienti senza ACLF e 3 gruppi di pazienti con gravità crescente di ACLF (grado 1, grado 2 e grado 3) sulla base del tipo e numero di OFs.

La definizione del Consorzio Nordamericano per lo Studio delle Malattie del Fegato in Fase Terminale (NACSELD) utilizza le definizioni standard di shock, la necessità di ventilazione meccanica, la necessità di terapia sostitutiva renale e West Haven grado III o IV di encefalopatia epatica per la diagnosi di OFs extraepatica. Questa definizione non include i cambiamenti nella funzione epatica e della coagulazione. La ACLF è definita dalla presenza di 2 OFs extraepatici. Un secondo studio del NACSELD ha convalidato la definizione di ACLF in un'ampia coorte di pazienti con cirrosi acutamente scompensata, precipitata o meno dall'infezione.

Figura 21.

Organ system	Definition of organ system failure
Kidney	Need for dialysis or other forms of renal-replacement therapy
Brain	HE grade III or IV (West Haven Criteria)
Circulation	Shock: MAP <60 mmHg or a reduction of 40 mmHg in systolic blood pressure from baseline, despite adequate fluid resuscitation and cardiac output
Respiration	Need for mechanical ventilation

Il gruppo cinese per studio dell'epatite B severa (COSSH) ha sviluppato una definizione per le ACLF relative all'HBV. Questa definizione si applica ai pazienti con malattia epatica cronica HBV-correlata (con o senza cirrosi epatica) acutamente scompensata. Gli investigatori cinesi utilizzano il sistema di punteggio CLIF-C OF per la diagnosi di Organ Failure e distinguono 3 gradi di ACLF che sono molto simili a quelli definiti dagli investigatori europei. Tuttavia, il grado 1 dell'ACLF nella classificazione cinese considera un ulteriore sottogruppo che comprende pazienti con insufficienza epatica singola che hanno un rapporto internazionale normalizzato (INR) di $\geq 1,5$.

Figura 22.

Organ system assessment with the HBVWOFA scale developed by the COSSH				
Organ system	Variable	Male		
Kidney	Creatinine(mg/dl)	<2	2-3.4	≥ 3.5
Brain	HE grade (West Haven criteria)	0	I-II	III-IV
Circulation	MAP (mmHg)	≥ 70	<70	Vasopressors
Respiration		>300	201-300	≤ 200
	SpO ₂ /FIO ₂	>357	215-357	≤ 214

La definizione dell'Asian Pacific Association for the Study of the Liver ACLF (APASL) aggiornata dal Consorzio di ricerca APASL ACLF (AARC) nel 2014 e nel 2019 considera pazienti con cirrosi compensata (diagnosticata o non diagnosticata) e quelli con una malattia epatica cronica non cirrotica, che hanno un primo episodio di deterioramento acuto del fegato a causa di un insulto acuto diretto. L'insulto epatico acuto (es. riattivazione di HBV (HBVr) o epatite alcolica acuta) è definito da ittero (livelli totali di bilirubina ≥ 5 mg/dl) e coagulopatia (INR di $\geq 1,5$, o attività di protrombina di $<40\%$) complicato all'interno di un periodo temporale di 4 settimane per ascite clinicamente evidente, encefalopatia epatica o entrambe. Pazienti che hanno fattori precipitanti extraepatici e quelli con insufficienza renale, circolatoria o respiratoria sono esclusi da questa definizione.

Figura 23.

AARC scoring system						AARC-ACLF grade according to AARC scores	
Points	Total bilirubin (mg/dl)	HE grade	INR	Lactate (mmol/L)	Creatinine (mg/dl)	ACLF grade	AARC scores
1	<15	0	<1.8	<1.5	<0.7	1	5-7
2	15-25	I-II	1.8-2.5	1.5-2.5	0.7-1.5	2	8-10
3	>25	III-IV	>2.5	>2.5	>1.5	3	11-15

Quindi a differenza di altre definizioni non sono incluse OFs di tipo extra-epatico. Non è applicabile a pazienti che hanno avuto già un precedente scompenso e ai pazienti con cirrosi scompensata. Gli insulti extra-epatici non sono visti come condizioni che precipitano una ACLF ma come complicanze della sindrome.

In presenza di un epatopaziente con scompenso acuto dell'epatopatia cronica e/o della cirrosi, è necessario valutare nell'ordine:

Se esistono i criteri per definire la condizione di ACLF;

Ricercare i fattori precipitanti;

Impiegare scoring systems al fine di definire una stratificazione dei pazienti in base a criteri di gravità crescente per cui sono attesi tassi di mortalità a breve diversi.

L'insufficienza epatica acuta su cronica è una condizione distinta dal mero scompenso della cirrosi.

Figura 24. Classificazione della ACLF

Grades of ACLE	Clinical characteristics
NoACLF	No organ failure, or single non-kidney organ failure, creatinine <1.5 mg/dl, no HE
ACLF I	Single renal failure
ACLF II	Single non-kidney organ failure, creatinine 1.5-3.0 mg/dl and/or HE grade 1-2
ACLF III	Two organ failures
ACLF IV	Three or more organ failures

ACLF, acute-on-chronic liver failure; HE hepatic encephalopathy.

La scala di valutazione sequenziale della insufficienza d'organo (SOFA) ampiamente utilizzata nelle unità di terapia intensiva è stata impiegata a questo scopo anche in pazienti affetti da cirrosi epatica ricoverati in terapia intensiva. In questi pazienti, il punteggio del SOFA è stato un miglior predittore di prognosi a breve termine rispetto ai punteggi specifici per il fegato (ad esempio, il punteggio del Child-Pugh score e punteggio MELD). Una nuova scala chiamata CLIF-SOFA è stata successivamente utilizzata. Come la scala originale, la scala CLIF-SOFA ha valutato la funzione di sei sistemi di organi (fegato, reni, cervello, coagulazione, circolazione, e polmoni) ma ha anche tenuto conto di alcune specificità della cirrosi. Ogni organo-sistema ha ricevuto un sub-score che va da zero (normale) a quattro (più anormale). È stato calcolato un punteggio totale di CLIF-SOFA che va da zero a ventiquattro; il punteggio totale valuta la gravità complessiva.

Le definizioni per l'organ failure basate sulla scala CLIF-SOFA sono indicate dalle aree colorate nella figura sottostante.

Figura 25.

Définition de la défaillance d'organe par le Score CLIF-SOFA (score SOFA modifié pour la Cirrhose)

Organe/système	0	1	2	3	4
Foie (Bilirubine, mg/dL)	< 1,2	≥ 1,2 - < 1,9	≥ 2 - < 5,9	≥ 6 - < 12	≥ 12
*Rein (Créatinine, mg/dL)	< 1,2	≥ 1,2 - < 1,9	≥ 2 - < 3,5	≥ 3,5 - < 5	≥ 5
			ou épuration rénale		
*Cerveau (grade d'EH)	Pas d'EH	1	2	3	4
*Coagulation (INR)	< 1,1	≥ 1,1 - < 1,25	≥ 1,25 - < 1,5	≥ 1,5 - < 2,5	≥ 2,5 ou Plaquettes ≤ 20x10 ⁹ /L
*Circulation (PAM mm Hg, y/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamine ≤ 5 ou Dobutamine ou Terlipressine	Dopamine > 5 ou Ad ≤ 0,1 ou Nad ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou Ad > 0,1 ou Nad > 0,1
Poumons (PaO ₂ /FiO ₂ ou SpO ₂ /FiO ₂)	> 400	> 300 - ≤ 400	> 200 - ≤ 300	> 100 - ≤ 200	≤ 100
	> 512	> 357 - ≤ 512	> 214 - ≤ 357	> 8 - ≤ 214	≤ 89

*modifications au score SOFA

Morosa R et al. Gastroenterology 2013; 144:1436-1437

Nel sistema EASL-CLIF tutti i pazienti che si presentano con scompenso acuto della cirrosi vengono classificati in 4 gruppi: nel primo gli scompensati senza disfunzione d'organo e quindi pazienti che non hanno ACLF; tre gruppi di pazienti con gradi crescenti di severità (ACLF di 1°, 2° e 3°) sulla base del tipo e del numero di OFs.

Figura 26.

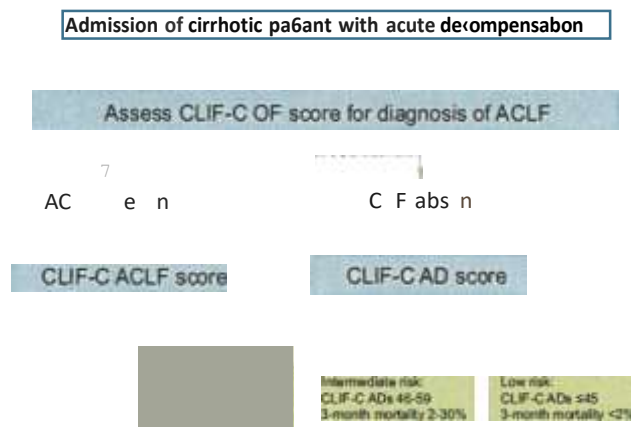


Fig 1. Algorithm for the sequential use of the EASL/MF Coasortium predictive scores in patients with cirrhosis admitted to hospital with acute

Principi di trattamento

Il principio fondamentale del trattamento della ACLF è di diagnosticare e trattare l'evento precipitante e poi fornire una terapia di supporto delle insufficienze d'organo, principalmente in terapia intensiva. Per pazienti selezionati, il trapianto di fegato è un trattamento efficace che offre una buona prognosi a lungo termine.

Il supporto d'organo in un'unità di terapia intensiva, con assistenza supervisionata da medici esperti nella gestione delle malattie epatiche, può essere di beneficio per i pazienti in pericolo di vita, con una o più OFs che non hanno una risposta alla terapia standard.

Trattamento degli eventi precipitanti acuti

Infezioni

In un recente studio, circa il 37% dei pazienti con ACLF ha presentato un'infezione batterica al momento della diagnosi. Inoltre, il 46% dei restanti pazienti con ACLF hanno sviluppato infezioni batteriche entro le prossime 4 settimane. La prevalenza di infezioni, sia precipitanti o complicanti la sindrome, è di circa il 50% tra i pazienti con insufficienza epatica acuta-su-cronica e il 70% tra i pazienti con tre o più Organ Failure. I microbi causali sono la maggior parte spesso batteri, ma possono essere coinvolti anche funghi. Il trattamento delle infezioni dovrebbe essere avviato non appena possibile. La scelta della terapia antimicrobica si basa sull'organismo isolato (se esiste), sul sito di infezione sospettato, sito di acquisizione e pattern locali di suscettibilità antimicrobica.

Agenti patogeni Multidrug-Resistant (MDR) sono coinvolti in un terzo dei casi con differenze di prevalenza secondo la regione. Una ricerca sistematica dell'infezione, compreso l'esame microbiologico e citologico del liquido ascitico, dovrebbe quindi essere eseguito sistematicamente all'ammissione.

Una terapia antibiotica empirica mirata per la sede sospetta di infezione e l'ecologia locale dovrebbero essere avviate rapidamente. Le molecole ad ampio spettro dovrebbero essere preferite in caso di grave infezione o in presenza di fattori di rischio per agenti patogeni MDR.

Emorragia acuta da varici esofagee

Il trattamento medico standard include la combinazione di un vasocostrittore sicuro (terlipressina, somatostatina, o analoghi come l'octreotide o vapreotide, somministrato dal momento dell'ammissione e mantenuto per 2-5 giorni) e terapia endoscopica (preferibilmente legatura endoscopica delle varici, eseguita in endoscopia diagnostica <12 ore dopo l'ammissione), insieme a profilassi antibiotica breve termine con Ceftriaxone.

La TIPS preventiva può migliorare la sopravvivenza dei pazienti con emorragia acuta da varici e ACLF. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per convalidare il ruolo della TIPS preventiva sugli esiti nei pazienti affetti da ACLF prima di incoraggiare il loro trasferimento negli ospedali con accesso a TIPS.

Epatite alcolica

La terapia con Prednisolone e Pentossifillina è indicata per i pazienti con grave epatite alcolica che è stabilita da un punteggio di Maddrey > 32. Il punteggio di Lille è utilizzato per l'identificazione precoce dei pazienti che non avrà una risposta al trattamento. Il punteggio è calcolato in base all'età, bilirubina e i valori di albumina, il tempo di protrombina, lo stato di base rispetto all'insufficienza renale e la variazione dei livelli di bilirubina tra il giorno 0 e il giorno 7 di terapia con prednisolone. Il punteggio var" 0 a 1. Un

punteggio di 0,45 o superiore al settimo giorno di trattamento indica che non ci sono stati miglioramenti al prednisolone e una bassa probabilità di sopravvivenza a breve termine, rispetto a pazienti che hanno una risposta; il trattamento dovrebbe essere interrotto. Un punteggio inferiore a 0,45 indica una risposta positiva al trattamento, che dovrebbe essere continuato per un massimo di 28 giorni. La risposta a prednisolone è correlata negativamente con il numero di insufficienze d'organo al baseline.

La probabilità di risposta ai corticosteroidi dipende dalla presenza o assenza di ACLF alla presentazione. Infatti, la probabilità di risposta è più bassa nei pazienti con ACLF rispetto a quelli senza ACLF (38% e 77%, rispettivamente). La probabilità di risposta ai corticosteroidi diminuisce con il grado ACLF, essendo del 52%, 42% e 8% per il grado 1, grado 2 e grado 3, rispettivamente. Ciononostante, tra i responders, è stato dimostrato un effetto benefico dei corticosteroidi sulla sopravvivenza del paziente.

Dato il rischio di infezione batterica, il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere attentamente valutato prima di iniziare la somministrazione di corticosteroidi in pazienti con ACLF ed epatite alcolica grave.

Riattivazione del virus dell'epatite B

Gli analoghi nucleotidici o nucleosidici dovrebbero essere iniziati immediatamente in tutti i pazienti con infezione da virus B alla presentazione, in attesa della conferma dell'infezione sulla base del livello di DNA virale. Dovrebbero essere usati potenti farmaci antivirali, come tenofovir, tenofovir alafenamide, o entecavir.

Terapia di supporto

Fluidi endovenosi

La terapia con i fluidi dovrebbe utilizzare i cristalloidi, mentre le soluzioni saline bilanciate possono limitare il rischio di acidosi ipercloremica e i conseguenti eventi renali avversi. Tuttavia, gli effetti rianimatori benefici dell'albumina sono stati dimostrati in pazienti con cirrosi e possono essere collegati a qualcosa di più di una semplice espansione di volume. Infatti, oltre che alla diminuzione complessiva dell'albumina, è anche compromessa la sua funzione con alterazioni nella sua struttura chimica, con conseguente riduzione della capacità di binding di prodotti batterici, specie reattive dell'ossigeno e altri mediatori coinvolti nell'ACLF. Alcuni studi hanno suggerito che l'albumina può modulare lo stress ossidativo sistemico e l'infiammazione o ripristinare le difese immunitarie.

Terapia sostitutiva renale

Nella popolazione generale, il momento dell'inizio della RRT è controverso e ritardare l'inizio della RRT, con un attento monitoraggio del paziente potrebbe portare ad un uso ridotto di RRT, risparmiando così risorse sanitarie. Queste domande non sono state affrontate in modo specifico nei pazienti affetti da cirrosi. Tuttavia, tra i pazienti con HRS di tipo 1 che non ha risposto alla terapia vasocostrittrice, non è stata riscontrata alcuna differenza di sopravvivenza a 30 e 180 giorni tra chi ha ricevuto la RRT e coloro che non hanno ricevuto la RRT. Pertanto, la RRT potrebbe ragionevolmente essere vista come un ponte verso LT.

Extracorporeal Liver Support



Ad oggi, i dispositivi più noti si basano sul principio della dialisi dell'albumina che, tuttavia, rispetto ai normali standard di terapia medica, non ha migliorato la sopravvivenza a breve termine tra i pazienti con insufficienza epatica acuta-su-cronica. Più recentemente, un dispositivo di supporto epatico extracorporeo che incorpora epatociti è stato trovato non più efficace dello standard di cura.

L'uso del sistema di supporto epatico artificiale è stato associato a una migliore sopravvivenza a breve termine (14 e 28 giorni) in pazienti con ACLF e multipli OFs. Pertanto, questi dispositivi possono essere interessanti come trattamento ponte verso il trapianto di fegato o la guarigione. Infine, l'evidenza indica il possibile utilizzo del plasma exchange per rimuovere le endotossine e i mediatori infiammatori e sostituire l'albumina.

Supporto cardiovascolare

Il danno renale acuto è la più comune organ failure in pazienti con ACLF nei paesi occidentali. Per i pazienti con danno renale acuto, la gestione include la sospensione dei diuretici e l'espansione di volume (con albumina per via endovenosa), così come gli esami delle urine per determinare se la lesione renale è una necrosi tubulare acuta o una sindrome epatorenale di tipo 1. Se non c'è risposta all'espansione del volume, dovrebbe essere avviato il trattamento con un vasocostrittore (terlipressina o norepinefrina) in particolare se gli esami delle urine puntano alla sindrome epatorenale tipo 1. La probabilità che si verifichi una risposta alla terapia vasocostrittrice nella sindrome epato-renale è inversamente correlata al numero di insufficienze d'organo al baseline. Per la gestione dello shock persistente, la norepinefrina è l'agente vasopressore di prima linea.

3.11 EPATOCARCINOMA

3.11.1 Epidemiologia

Fattori di rischio

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti. La cirrosi epatica rappresenta, a prescindere dalla eziologia, la principale causa di HCC.

Le infezioni da virus B e C sono responsabili di circa l'85% dei casi nel mondo, con una prevalenza dell'epatite B in Asia ed Africa e dell'epatite C in Giappone e in occidente.

In ambito nazionale il ruolo delle infezioni virali è prevedibilmente destinato a calare nei prossimi decenni, in conseguenza sia delle campagne di vaccinazione contro l'epatite B nei nati dal 1978 in poi, che dei trattamenti antivirali attivati sull'intero territorio nazionale contro l'HCV.

Altre cause di rischio per HCC sono: l'abuso di alcol, alcune malattie ereditarie (emocromatosi e deficit di alfa-1-antitripsina) e la sindrome metabolica rappresentata da obesità, diabete, iperlipemia,



ipertensione, che ha, come associata patologia epatica, la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) che attualmente rappresenta la più importante causa emergente di HCC negli USA e, più in generale, nei paesi industrializzati.

I cofattori di rischio di sviluppo di HCC su cirrosi sono: la coinfezione dei virus HBV (genotipo C) ed HCV (genotipo 1b), la coinfezione da virus epatitici e virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV), transaminasi costantemente e marcatamente elevati (oltre 5 volte i valori normali), ed infine il diabete.

Incidenza

È stata stimata nel 2020 la diagnosi di circa 13.000 nuovi casi di epatocarcinoma (HCC) in Italia, circa il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto maschi: femmine di circa 2,2:1, con un'età mediana di diagnosi ai 65 anni, con picchi di incidenza che si collocano tra i 75 e gli 84 anni.

Il numero di nuovi casi annui di epatocarcinoma in Italia è 31,6 per 100.000 maschi e 11,1 per 100.000 donne.

La tendenza annua dell'incidenza risulta in ribasso sia per i maschi che per le femmine, in particolare: tra 0-49 anni maschi -8,1%, tra 50-69 anni maschi -2,6 %, maggiore di 70 anni maschi -2,4%, totale maschi -1,1%, tra 0-49 anni femmine 0%, tra 50-59 anni femmine -2,7%, maggiore di 70 anni -3,4%, totale femmine -2,0%.

La situazione della Regione Abruzzo è riassunta nella seguente tabella, basata sui numeri dei nuovi casi dell'anno 2019 inseriti nel report n. 9 del Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo, confrontati con i casi attesi del registro AIRTUM. Da essa si evince che a livello regionale nel 2019, ci sono stati 235 casi registrati e che la provincia con numeri più elevati di tumore epatico è quella de L'Aquila (con 70 casi).

Tabella 9. Numero di nuovi casi di tumore epatico a carico di residenti in Abruzzo. Anno 2019.

TUMORE EPATICO						
REGIONE ABRUZZO	164	71	235	174	99	273
L'AQUILA	49	21	70	40	22	62
CHIETI	48	20	68	51	29	80
TERAMO	34	15	49	41	23	64
PESCARA	33	15	48	42	25	67

SorFonte Dati Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo Report n. 9 Incidenza di cancro in Abruzzo. Anno 2019

Mortalità

In Italia, Il tasso annuo di mortalità per tumore epatico è di 26,1 per 100.000 nei maschi e di 10 per 100.000 nelle donne e nel 2020 sono stimati 7.800 decessi (maschi = 5.400; femmine = 2.400).

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti totali con tumore primitivo in sede epatica in Italia è pari al 16.1% (più elevata rispetto la media europea 11.7%), specificando tali dati per sesso: 21% nei maschi e 20% nelle femmine.

In particolare, i pazienti vivi ad 1 anno dalla diagnosi sono: maschi 32%, femmine 36%. Mentre i pazienti vivi a 5 anni dalla diagnosi sono: maschi 48%, femmine 64%.

La situazione della regione Abruzzo è riassunta nella seguente tabella, tratta dal Report n. 7 del Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo.

Tabella 10. Sopravvivenza media netta a 5 anni, pesata per età, dei residenti in Abruzzo con una prima diagnosi di tumore epatico nel periodo 2013-2014.

TUMORE EPATICO			
REGIONE ABRUZZO	18.7%	13.9%	17.4%

Fonte Dati: Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo Report n. 7 Sopravvivenza dei pazienti oncologici in Abruzzo, anni 2013-2019

3.11.2 Percorso per segmentazione

Sorveglianza del soggetto a rischio di epatocarcinoma

L'HCC è una delle neoplasie le cui cause sono meglio definite, pertanto, almeno teoricamente, prevenibile. Dai dati epidemiologici emerge come siano da considerarsi a rischio di sviluppare HCC e pertanto necessitano di sorveglianza pazienti con:

- cirrosi epatica di qualsiasi eziologia, in stadio Child-Pugh A e B oppure in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
- fibrosi avanzata (Metavir F3)
- infezione virale HCV-relata, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
- infezione virale B, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
- pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa anche se l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

Il beneficio principale di un programma di screening oncologico è quello della diagnosi precoce della neoplasia oggetto del programma. Tale obiettivo, per l'HCC si intende raggiunto quando il tumore viene diagnosticato di piccole dimensioni (< 3 cm) e possibilmente singolo e comunque all'interno dei criteri di Milano e quindi trattabile con terapie curative (trapianto, resezione, ablazione).

La sorveglianza viene effettuato esclusivamente con l'esecuzione di un'ecografia addome superiore, ogni 6 mesi. I referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

L'alfa-fetoproteina (AFP) è un indicatore di rischio di sviluppo di HCC, ma, per la ridotta sensibilità nei tumori di piccole dimensioni, non dovrebbe essere utilizzata come test di sorveglianza. **si rischia di mettere**



in moto le strategie di richiamo ed i frequenti risultati positivi che ne conseguono peggiorano il rapporto costo/beneficio della sorveglianza semestrale rispetto alla sola ecografia

Politica di richiamo del paziente sottoposto a sorveglianza e percorso diagnostico

Per politica di richiamo si intende l'applicazione di tutte quelle metodiche, invasive o non, finalizzate alla caratterizzazione oncologica di lesioni focali scoperte durante lo screening-sorveglianza nella popolazione a rischio. Pertanto, un nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la "politica di richiamo" che permette di direzionare il paziente nel protocollo diagnostico terapeutico, per arrivare allo specialista.

L' HCC possiede un peculiare comportamento nelle diverse fasi contrastografiche dopo mezzo di contrasto, sfruttato dalle metodiche di diagnostica per immagini per caratterizzare questa neoplasia: un incremento del segnale, o enhancement, della lesione in fase arteriosa rispetto al segnale basale e al parenchima circostante (denominato comunemente "ipervascolarizzazione arteriosa" o wash-in), seguito da una riduzione del segnale in fase venosa e/o tardiva (definito wash-out).

I noduli epatici (≥ 10 mm) riscontrati all'ecografia (durante sorveglianza o alla diagnosi di cirrosi) vanno considerati altamente sospetti per HCC e debbono essere caratterizzati con tecniche di imaging contrastografiche come RM / TC con mezzo di contrasto o con CEUS per una diagnosi non invasiva di HCC.

L'uso di mezzi di contrasto ad escrezione epatobiliare in RM non aggiunge ulteriori elementi di caratterizzazione che permettano una diagnosi definitiva di HCC che prescindano dalla presenza di criteri vascolari standard. Tuttavia, il loro utilizzo, è ritenuto utile in quanto può fornire un contributo nel rafforzare la formulazione di diagnosi di HCC e aiuta ad evidenziare meglio ulteriori noduli inferiori al centimetro, sfuggiti nelle sole sequenze vascolari. Infatti, in fase epatobiliare la differenza di intensità di segnale dell'HCC rispetto al parenchima può diventare molto più evidente di quanto osservabile in fase arteriosa e venosa. Inoltre, nei noduli con enhancement "non - tipico" l'assenza di segnale nella fase epatobiliare può enfatizzare il sospetto di trasformazione neoplastica in corso e suggerire una più stretta sorveglianza dell'andamento della lesione.

Se la tecnica d'indagine è la CEUS, che permette lo studio contrastografico in tempo reale, l'aspetto di ipervascolarizzazione seguito da wash-out va considerato comunque diagnostico di malignità, ma può essere specificamente posta diagnosi di HCC solo quando il wash-out non sia precoce (cioè non compaia prima di 60 secondi dall'iniezione) e non sia marcato (cioè la lesione non diventi completamente ecopriva). In presenza di tali caratteristiche, da considerarsi tipiche per malignità, ma non unicamente per HCC, va infatti presa in considerazione l'ipotesi di una lesione maligna con altra componente cellulare (più comunemente colangiocellulare), la cui diagnosi richiede una conferma istologica.

La refertazione delle lesioni focali sottoposte a tutte le tecniche di imaging dovrebbe sempre riportare alcuni elementi fondamentali quali il numero di noduli identificati (almeno i 5 più significativi se numerosi), le loro dimensioni e sedi, le caratteristiche contrastografiche descritte separatamente nelle diverse fasi



d'indagine e una conclusione diagnostica sulla natura di ciascuno dei noduli significativi se differenti tra loro. La presenza di artefatti va segnalata e le immagini chiave salvate ed allegate alla documentazione.

Nonostante la validità di tutte le tecniche (TC, RM, CEUS) nel porre diagnosi di HCC, vanno comunque fatte alcune considerazioni nella scelta dell'ordine con cui procedere al loro utilizzo che tenga conto delle caratteristiche del paziente, della rapidità di accesso alle metodiche e della opportunità di procedere non solo alla caratterizzazione della lesione focale riscontrata ma anche alla stadiazione di malattia.

& Se non si raggiunge una diagnosi di certezza con le metodiche d'imaging con contrasto il nodulo deve essere sottoposto a biopsia eco guidata.

- Qualora la biopsia non sia tecnicamente eseguibile o non risulti diagnostica per HCC, il nodulo dovrebbe essere monitorato trimestralmente con l'ecografia e rivalutato periodicamente con RM, TC o CEUS, sottoponendolo nuovamente a biopsia in caso di aumento di dimensioni o cambiamento dell'aspetto contrastografico, o comparsa di un nuovo nodulo.
- I noduli epatici, ≤ 10 mm dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio trimestrale delle dimensioni ogni tre mesi, fino all'eventuale superamento della soglia di 10 mm. Se dopo due anni il nodulo è rimasto immutato, si può tornare alla sorveglianza semestrale.
- La presenza di un nodulo epatico al di fuori del contesto di cirrosi richiede sempre una caratterizzazione istologica.
- La citologia agoaspirativa non dovrebbe essere impiegata per la caratterizzazione di un nodulo epatico in fegato cirrotico — specialmente in caso di noduli ≥ 3 cm di diametro — perché non consente la valutazione delle caratteristiche architettoniche fondamentali per la diagnosi di HCC ben differenziato.

Percorso stadiativo per pazienti con epatocarcinoma accertato

Poiché la maggior parte dei casi di HCC insorge in pazienti affetti da cirrosi epatica, con un grado variabile di insufficienza d'organo, la prognosi è condizionata non solo dalla estensione della neoplasia, ma anche dalla residua funzionalità epatica che potrebbe essere ulteriormente compromessa dal trattamento oncologico. Questo spiega perché i sistemi di stadiazione che prendono in considerazione solo la funzione epatica (Child-Pugh) o solo l'estensione della neoplasia (TNM) non permettono di ottenere indicazioni prognostiche soddisfacenti.

Il grado di disfunzione epatica del paziente cirrotico con HCC deve essere definito prima di ogni decisione terapeutica. Lo standard di riferimento per la valutazione della funzione epatica è la *stadiazione di Child-Pugh*.

Esso include 5 variabili, ciascuna categorizzata in modo da produrre un punteggio da 1 a 3 punti, per un totale complessivo che può oscillare tra 5 e 15 punti (da meno al più grave, vedi Tabella 6). I punteggi vengono poi categorizzati in tre classi di gravità crescente, A-B-C. In particolare, punteggio 5-6 = classe A, 7-8-9 = classe B, 10-15 classe C.



La classe A definisce i pazienti con buona funzione epatica residua. In genere non vi sono importanti compromissioni del performance status e la storia naturale della cirrosi consente una sopravvivenza a due anni attorno al 90%. Per questi pazienti vanno prese in considerazione potenzialmente tutte le terapie oncologiche disponibili per l'HCC, valutate caso per caso.

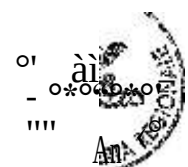
La classe B definisce una condizione intermedia ed è particolarmente eterogenea. Può quindi comprendere sia pazienti già severamente compromessi con importante scompenso ascitico o ittero sia pazienti con funzione epatica ancora discretamente conservata. Per questi pazienti va considerata comunque subito l'ipotesi del trapianto di fegato. Se non trapiantabili, possono essere suscettibili di altre terapie, ma la scelta deve essere molto oculata, individualizzata e assolutamente gestita all'interno di un team multidisciplinare, per il rischio di causare con il trattamento un'insufficienza epatica irreversibile.

La classe C definisce pazienti estremamente gravi con prognosi infausta a breve termine per la sola insufficienza epatica, la cui sopravvivenza ad un anno è inferiore al 50% e a due anni poco superiore al 35%. Anche per questi pazienti va considerata immediatamente l'ipotesi del trapianto di fegato se rispettano i criteri di eleggibilità per tale opzione. In linea generale, questi pazienti non sono eleggibili per nessun trattamento oncologico, in quanto qualsiasi sofferenza funzionale epatica li metterebbe a rischio di morte per progressione dell'insufficienza epatica senza produrre benefici di sopravvivenza.

- Tutti i pazienti con HCC insorto su cirrosi devono essere sottoposti ad una esofagogastroduodenoscopia (EGDS) prima del trattamento. L'EGDS dovrebbe essere stata eseguita non oltre 12 mesi prima del trattamento dell'HCC e dovrebbe essere ripetuta se si è verificata, nel frattempo, trombosi portale. Nei casi di varici a rischio elevato di rottura è indicata la profilassi del sanguinamento con betabloccanti e/o legatura elastica.
- Nei pazienti con infezione da HBV viremici (ricerca dell'HBV-DNA positiva) è indicata una terapia con analoghi nucleot(s)idici secondo le indicazioni delle linee guida specifiche.
- » Nei pazienti con infezione da HCV viremici (ricerca dell'HCV-RNA positiva), sottoposti a terapia radicale dell'HCC, vi è indicazione alla terapia antivirale, secondo le raccomandazioni previste nelle specifiche linee guida.

Tra i sistemi maggiormente utilizzati per la stadiazione dell'HCC (funzione epatica ed estensione neoplasia) ci sono: il *CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)* score è quello maggiormente studiato e validato in diverse popolazioni, con valenza prognostica; l'*algoritmo BCLC (Barcelona Clinic for Liver Cancer)*, che fornisce anche un'indicazione terapeutica di prima scelta per ogni stadio, ed è il più utilizzato nel mondo occidentale.

Prima di qualsiasi trattamento oncologico, la prognosi del paziente con HCC su cirrosi epatica dovrebbe essere valutata con un sistema che tenga conto della estensione della neoplasia e del grado di compenso della cirrosi (es.: CLIP score, BCLC).



CLIP SCORE		PUNTEGGIO	
PARAMETRO	0	1	2
Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare e ≤50% di fegato coinvolto della neoplasia	Multinodulare e <50% di fegato coinvolto della neoplasia	Massivo o > 50% di fegato coinvolto della neoplasia
Trombosi portale	Assente	Presente	
Valore di Alfafetoproteina	< 400 ng/ml	≥ 400 ng/ml	
IP score	Sopravvivenza mediana (mesi)		
0	41,5		
1	28,7		
2	15,2		
3	7,0		
4-6	3,4		

CLASSIFICAZIONE BCLC	TUMORE	Classe Child-Pugh	ECOG- PS	Invasione vascolare e/o metastasi extraepatiche	Elementi aggiuntivi	Sopravvivenza mediana (mesi)
A = precoce						
A0	Singolo <2 cm	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	
A1	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	43
A2	Singolo	A	0	No	Ipert portale, Bil tot <1.0mg/dl	29
A3	Singolo	A	0	No	No ipert portale, Bil tot >1.0mg/dl	25
A4	2-3 tumori tutti <3 cm	A-B	0	No		22
B=intermedio	Multifocale	A-B	0	No		18
C=avanzato	Qualsiasi numero e morfologia	A-B	1-2	Si		11

Trattamento epatocarcinoma

In considerazione della varietà delle opzioni terapeutiche, della complessità degli aspetti tecnici dei trattamenti e della ridotta funzione epatica, la decisione terapeutica riguardante un paziente cirrotico con HCC dovrebbe essere sempre assunta in un ambito multidisciplinare. Si rende necessaria, inoltre, una valutazione globale del paziente che includa performance status, co-morbilità, funzione epatica, numero, sede ed eventuale localizzazione extraepatica delle lesioni, storia di precedenti trattamenti.

HCC limitato al fegato (Child-Pugh A)

HCC singolo

I pazienti con HCC singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale ($< 1 \text{ mg/dl}$) e senza ipertensione portale, hanno la prognosi migliore e sono i candidati ideali alla resezione epatica che dovrebbe essere anatomica (asportazione del segmento contenente il tumore e, con esso, il parenchima dove l'inseminazione di cellule neoplastiche per via portale è più facile). La presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva. La presenza di ipertensione portale clinicamente significativa (gradiente pressorio porto-epatico superiore a 12 mmHg) oppure clinicamente manifesta (conta piastrinica $< 100.000/\text{ml}$, associata a splenomegalia o varici esofagee) sembra associarsi ad una prognosi peggiore, ma non preclude la resezione in pazienti adeguatamente selezionati.

- 6 Nel caso di nodulo epatico $> 3 \text{ cm}$ la scelta va indirizzata se possibile verso la resezione chirurgica;
- & La Termo Ablazione (TA), decisa in un contesto multidisciplinare, può essere considerata il trattamento di prima linea per il nodulo singolo fino ai 2 cm , in quanto, rispetto alla resezione chirurgica è gravata da minori morbidità e mortalità e comporta una durata del ricovero e spese sanitarie inferiori a fronte di sopravvivenze sovrapponibili. Per il nodulo fra 2 e 3 cm , la scelta fra resezione e termoablazione va valutata sempre in modo interdisciplinare in relazione alle caratteristiche del paziente ed alla sede della lesione;
- & La tecnica dell'alcolizzazione percutanea (PEI) produce risultati inferiori a quelli della TA, ma può essere impiegata in un $10\text{-}15\%$ dei pazienti con HCC $\leq 3 \text{ cm}$ localizzati in sedi "rischiose" per il trattamento con TA;
- & Quando il diametro del nodulo supera i 3 cm , nel paziente non resecabile e con buona riserva funzionale epatica, è ragionevole considerare l'impiego di trattamenti combinati/sequenziali: chemioembolizzazione (TACE) + termoablazione (TA) o alcolizzazione (PEI).

HCC oligonucleare (bi-trifocale)

- & Nel caso di pazienti con caratteristiche favorevoli per la chirurgia resettiva (assenza di comorbidità, assenza di ipertensione portale clinicamente evidente, localizzazione monolobare o monosegmentaria dei noduli) o per noduli $< 3 \text{ cm}$, la resezione chirurgica sembra preferibile alle tecniche ablativo percutanee.

HCC su cirrosi - Il trapianto d'organo

I pazienti con HCC su cirrosi hanno una prognosi molto buona con la sostituzione dell'organo (in quanto il trapianto cura sia la patologia oncologica che la cirrosi). Tuttavia, questa opzione terapeutica è limitata dalla scarsità dei donatori e da controindicazioni specifiche (età avanzata e comorbidità).

Pertanto, stante la limitata disponibilità di organi, il ricorso al trapianto deve basarsi sul concetto di "equità" fra le diverse categorie di pazienti e non può prescindere dal calcolo del "beneficio" di sopravvivenza fornito al singolo paziente con il trapianto rispetto ai risultati attesi con altri possibili trattamenti antitumorali.

Il trapianto è associato a massima sopravvivenza post-intervento, se il paziente rientra nei "criteri di Milano":

Criteri di Milano	Presenza di: • nodulo singolo e 5 cm oppure • noduli multipli di numero non superiore a 3 e di diametro e 3 cm.
--------------------------	---

Oltre al sistema prognostico Child-Pugh, per stratificare la prognosi dei pazienti e la priorità dei candidati alla lista trapianto anche c'è il *sistema MELD (Model for End Stage Liver Disease)*, con un punteggio finale che si evince da una formula, dove le variabili sono la concentrazione di bilirubina, la creatinina e il tempo di protrombina normalizzato:

Sistema MELD	$3.78 \times \ln(\text{bilirubina sierica (mg/dl)}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 9.57 \times \ln(\text{creatinina (mg/dl)}) + 6.43$
---------------------	--

La **Regione Abruzzo**, con il DCA 52/2014 del 11 aprile 2014 e s.m.i. ha stipulato una convenzione con l'U.O.C Chirurgia Generale e Trapianti D'Organo del Policlinico Gemelli di Roma per cui i cittadini abruzzesi affetti da insufficienza epatica, potranno essere iscritti nella lista trapianti della Regione Abruzzo ed essere inviati presso il suddetto centro trapianti del Policlinico Gemelli. Alla gestione dei pazienti epatopatici cronici candidati al trapianto di fegato sono deputati centri epatologici della regione che hanno in cura il paziente, che attivano l'iter necessario per la valutazione, l'inserimento ed il mantenimento in lista d'attesa per il trapianto ed eseguono poi il follow-up post trapianto.

L'opzione terapeutica del trapianto di fegato può essere considerata in tutti i pazienti con cirrosi epatica e HCC che rientra nei "criteri di Milano".

6 Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto potrebbe essere indicato l'utilizzo di trattamenti neoadiuvanti (ablazione percutanea e chemioembolizzazione) allo scopo di ottenere "downstaging" dei tumori eccedenti i criteri di Milano;

6 Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A e HCC che rientra nei "criteri di Milano", non candidabili al trapianto, può essere valutata la resezione chirurgica, particolarmente, ma non esclusi te, in assenza di ipertensione portale;

6 Nel caso di HCC singoli 1-5 cm (in particolare se < 3 cm), in pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A per i quali la resezione chirurgica è controindicata o rifiutata dal paziente, dovrebbe essere considerato il trattamento ablativo percutaneo;

Nel caso di HCC singolo <2 cm, posizionato in una sede che permetta di prevedere un'applicazione sicura della RFA, questa tecnica può essere preferita alla resezione, in quanto gravata da minori costi diretti, tempi di ricovero, morbidità e mortalità;

6 Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh A la TACE dovrebbe essere preferita come trattamento per le forme multinodulari e per i tumori singoli di grandi dimensioni (> 5 cm), in caso di controindicazione alla chirurgia;

6 Nei casi di controindicazione o di mancata risposta alla TACE dovrebbe essere considerato il trattamento con sorafenib.

HCC limitato al fegato (Child-Pugh B)

6 Nei pazienti con HCC con Child-Pugh B, che rientrano nei “criteri di Milano” la prima opzione che va considerata è il trapianto di fegato;

6 Nei pazienti con cirrosi epatica Child-Pugh B e HCC, la resezione chirurgica può essere considerata in caso di tumore singolo, senza ipertensione portale clinicamente manifesta, e se è prevista una resezione limitata con buona funzionalità epatica residua (da valutare pre-intervento);

6 I trattamenti ablativi percutanei rappresentano il trattamento di scelta per i pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B non scompensata (senza ascite) ed HCC che rientra nei “criteri di Milano”, ma non trapiantabili;

6 Nei pazienti con cirrosi epatica in classe Child-Pugh B e tumori multifocali, la TACE può essere presa in considerazione solo in casi molto ben selezionati.

HCC limitato al fegato (Child-Pugh C)

La prognosi dei pazienti con HCC e cirrosi epatica in classe Child-Pugh C è dettata principalmente dallo scompenso funzionale epatico e le condizioni cliniche generali rendono inapplicabile qualsiasi trattamento oncologico sia esso locoregionale o sistemico (per l'alta probabilità di indurre un ulteriore deterioramento della funzione epatica).

Unica opzione possibile è il trapianto, qualora si rientri nei criteri oncologici di trapiantabilità;

6 Quando il trapianto non è possibile, questi pazienti devono ricevere la migliore terapia di Supporto.

HCC avanzato (Child-Pugh A)

L'HCC avanzato è caratterizzato dalla presenza di trombosi della vena porta e/o metastasi extraepatiche. In questi casi non vi è indicazione a trattamenti locoregionali in quanto si tratta di una malattia sistemica. Nei pazienti con metastasi ossee e/o linfonodali sintomatiche è indicata la radioterapia (RT) palliativa.

I pz con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC precoce o intermedio non eleggibili per trattamenti chirurgici o loco-regionali (o nei quali tali approcci

dovrebbero essere considerati candidati al trattamento con sorafenib (inibitore delle protein-chinasi con attività anti proliferativa e anti angiogenica);

Il dosaggio pieno di Sorafenib è 400 mg, per via orale, 2 volte al giorno. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono tossicità cutanea (HFSR, *hand-foot skin reaction*), diarrea e astenia; Meno frequente è l'ipertensione arteriosa. La gestione degli effetti collaterali (in particolare HFSR e diarrea) correlati a sorafenib deve prevedere la corretta informazione del paziente in modo che possa mettere in atto misure preventive (in particolare per la tossicità cutanea), tempestivo trattamento sintomatico, l'interruzione temporanea del trattamento e/o riduzioni di dose, in base alla severità della tossicità osservata.

& Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale, in classe di Child-Pugh A, il trattamento in prima linea con lenvatinib (inibitore selettivo della tirosin-chinasi con attività anti angiogenica) può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al trattamento con sorafenib;

& Nei pazienti affetti da HCC avanzato o intermedio non eleggibili per un trattamento loco-regionale in classe di Child-Pugh A, in progressione dopo terapia di prima linea con sorafenib, il trattamento con regorafenib (inibitore delle protein-chinasi con attività anti-angiogenica ed anti proliferativa) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione;

& Nei pazienti con buona funzionalità epatica (Child-Pugh A) e HCC avanzato o con HCC intermedio non eleggibili per trattamenti loco-regionali (o nei quali tali approcci abbiano fallito), pretrattati con sorafenib e una eventuale ulteriore linea di trattamento, in progressione ad almeno una di esse, il trattamento con cabozantinib (inibitore delle protein-chinasi, con attività anti angiogenica e anti proliferativa) dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

HCC avanzato (Child-Pugh B e C)

& Nei pz con HCC avanzato e funzionalità epatica piuttosto compromessa (classe Child-Pugh B e C), la terapia sistemica non dovrebbe essere utilizzata.

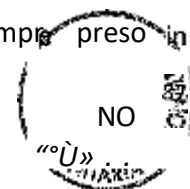
Altri trattamenti sistemici

Nei pazienti cirrotici affetti da HCC avanzato la chemioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione, anche se lo schema FOLFOX4 può essere considerato in casi selezionati in assenza di alternative terapeutiche.

Cure Palliative

Obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nella fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

& Con un team di cure palliative, l'applicazione del modello integrato (cioè cure palliative precoci e simultanee concomitanti alle terapie oncologiche attive) dovrebbe essere sempre preso in



considerazione come prima opzione per i pazienti in fase metastatica o sintomatici, come riportato nel Capitolo 4: “Cure Palliative e Cirrosi Epatiche”.

Follow-up HCC

Esame clinico	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi <u>successivamente</u> .
Esami ematochimici + AFP	Emocromo, funzionalità epatica e renale ogni 4 mesi nei primi 2 anni. Ogni 6 mesi successivamente. Il dosaggio dell'AFP non trova indicazione per il follow-up dopo un <u>trattamento che ha indotto una risposta completa</u> .
TC torace-addome-pelvi con m.d.c o RM con m.d.c. + TC torace senza mdc	Ogni 4 mesi nei primi 2 anni nei pazienti con funzione epatica buona o sufficiente (Child-Pugh A o B7) e risposta completa alla chirurgia o ad una tecnica ablativa percutanea (motivato dalla possibilità di individuare una recidiva curabile nell'80% dei pazienti). Ogni 6-12 mesi successivamente, da integrare /sostituire eventualmente con l'ecografia.
Gestione delle complicanze	Nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato identificazione di patologie cardiovascolari ed ossee. Rischio aumentato di secondi tumori.
Procedure non raccomandate	Scintigrafia ossea; PET o TC-PET
Dopo i primi 3 anni	In considerazione della complessità legata alla coesistenza della epatopatia cronica e della neoplasia è opportuno che il paziente sia seguito in ambito specialistico, preferibilmente multidisciplinare

4. CURE PALLIATIVE E CIRROSI EPATICHE

Messaggio chiave: personalizzazione, prossimità, equità e sicurezza delle cure finalizzate al paziente cirrotico terminale.

Riferimenti epidemiologici e socio sanitari

L'Italia è il Paese più vecchio d'Europa, nel quale la disabilità prolungata nell'ultima fase di vita ha imposto importanti revisioni in tema di spesa sanitaria, in modo da contenerla e da fornire risposte appropriate a nuovi modelli organizzativi. La gestione della cronicità si fonda sulle cure domiciliari ed integrate. Il 60% delle patologie croniche non oncologiche necessita di cure palliative.

Obiettivi: garantire un elevato standard qualitativo delle cure del fine-vita.

Destinatari: i pazienti affetti da cirrosi epatica terminale e/o non candidati a trapianto di fegato

Finalità: controllo della sintomatologia, riduzione del numero e della durata dei ricoveri ospedalieri attraverso la creazione di una sinergia tra medico di medicina generale, servizio di continuità assistenziale, distretto sanitario, specialisti e care giver.

Strumenti operativi di valutazione: Child-Pugh score e Meld-t a score. ipos versione paziente e versione sanitari. Spikes di Baile e coll.

Bisogni: formazione specifica degli operatori coinvolti sulle cure di fine vita dei pazienti affetti da patologie epatiche croniche.

Secondo la Who (World Health Organization), "le cure palliative rappresentano un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle famiglie che si confrontano con problemi connessi alle malattie mortali, attraverso la prevenzione ed il sollievo della sofferenza per mezzo della identificazione precoce, della valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi fisici, psicosociali e spirituali".

Le cure palliative rappresentano il modello di assistenza appropriato per rispondere ai bisogni multidimensionali delle persone inguaribili, caratterizzate da estrema fragilità non solo conseguente alla patologia, ma anche alla complessità dovuta ai cambiamenti demografici e socio economici che la nostra società sta vivendo. Nate in ambito oncologico ed inizialmente destinate ai pazienti alla fine della vita, sono state estese a tutti i pazienti affetti da patologie croniche caratterizzate da insufficienza d'organo, attraverso un modello di simultaneous care, nel quale vengono proposte precocemente al paziente nel percorso di cura, attraverso la collaborazione tra specialisti e medici di medicina generale. Le simultaneous care hanno dimostrato di garantire al paziente una migliore qualità della vita, un migliore controllo dei sintomi e una riduzione degli stati di ansia e depressione che inevitabilmente si manifestano in queste situazioni.

Recentemente è stato dimostrato che i pazienti e i loro familiari non hanno consapevolezza della gravità della malattia, della prognosi e della utilità del sistema di cure palliative. Questo impone l'uso di una corretta comunicazione e di una chiara ed esaustiva educazione del malato e dei suoi familiari per consentire una migliore pianificazione della propria vita e ridurre l'ansia che caratterizza il fine vita.

Nel caso della cirrosi epatica, riconoscere il momento più opportuno per segnalare il paziente al servizio di cure palliative è cruciale, ma può a volte essere estremamente complesso proprio per le caratteristiche di imprevedibilità della patologia, che alterna periodi anche lunghi di relativa stabilità clinica, gestibili nel setting di assistenza primaria, a fasi caratterizzate da riacutizzazioni improvvise e a volte catastrofiche. Pertanto, esigenze cliniche rilevanti sono rappresentate dalla stima e dalla stratificazione del rischio di prognosi negativa.

Attualmente i pazienti con cirrosi epatica rappresentano il 60% dei bisogni di cure palliative caratterizzate da elevati standard di qualità, a causa della estrema fragilità e complessità dei soggetti coinvolti: la malattia, infatti, compromette la sfera bio psico sociale che progressivamente peggiora la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

Questi pazienti presentano una sintomatologia particolarmente invalidante caratterizzata da dolore, prurito, ascite, compromissione dello stato di coscienza, e lamentano spesso un disagio psicologico e sociale correlato a stili di vita che hanno determinato l'insorgenza della malattia (alcolismo o abuso di sostanze a scopo voluttuario); hanno, inoltre, un'età media relativamente più bassa rispetto ad altre patologie cronico degenerative, con conseguenti e precoci ripercussioni sull'attività lavorativa.

L'unico trattamento risolutivo è costituito dal trapianto di fegato, a cui accede una percentuale minima di persone ammalate, molte delle quali, pur essendo state inserite nelle specifiche liste di attesa, sono destinate ad uscirne per un peggioramento delle condizioni generali. Per tale motivo, è necessario definire il momento in cui il paziente deve essere affidato al palliativista, evitando continue ed inutili riospedalizzazioni che incidono pesantemente sui costi sanitari senza produrre benefici.

Il costo economico della cirrosi epatica scompensata è particolarmente elevato: infatti, ai costi diretti (rappresentati dalle ospedalizzazioni, dalle prestazioni sanitarie erogate in regime di ricovero e ambulatoriali e dai farmaci) vanno aggiunti quelli indiretti (rappresentati dalla riduzione o perdita della capacità lavorativa, dal peggioramento della qualità di vita, dal tempo necessario per la cura e per l'utilizzo dei servizi Sanitari e dal tempo dedicato al paziente da parte dei caregiver).

La distribuzione dei costi varia notevolmente nei vari stadi di malattia; infatti, nella progressione dalla classe A di Child-Pugh (paziente compensato) alla classe C (cirrosi scompensata), la spesa aumenta di 10 volte e supera anche quella sostenuta per altre patologie croniche altamente invalidanti come lo scompenso cardiaco o la broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Le cause di ospedalizzazione sono determinate dalla comparsa di complicanze della malattia epatica (ascite, encefalopatia epatica, infezioni batteriche); molto frequenti sono anche le riospedalizzazioni o , c e si

verificano per una recidiva della complicità iniziale, per la comparsa di una nuova complicità o per l'insorgenza di una patologia conseguente alla stessa ospedalizzazione (infezione nosocomiale). In particolare, il tasso di riospedalizzazione a 30 giorni dalla dimissione varia dal 25 al 50% e arriva al 75% a 12 mesi.

L'unico strumento per ridurre la necessità di riospedalizzazione, cercando di prevenire lo sviluppo di complicità, è rappresentato dalla rete di assistenza extraospedaliera, articolata nei servizi ambulatoriali, nell'assistenza domiciliare integrata e negli hospice. Anche la famiglia, in quanto elemento basilare del welfare del nostro Paese, svolge un ruolo importante in questo modello organizzativo di gestione sanitaria, nel quale il setting privilegiato è il domicilio. La famiglia è un ammortizzatore sociale, ma ancora non gode di sistemi di protezione e di sostegno adeguati. Se, quindi, è necessario identificare precocemente i pazienti con cirrosi epatica in fase avanzata al fine di garantire un appropriato approccio clinico mediante l'attivazione delle reti di cure palliative di complessità crescente, non bisogna trascurare le peculiarità socio-familiari e le sofferenze emozionali e relazionali dei conviventi, che sono causa di solitudine, isolamento sociale ed abbandono.

Nella scelta del setting assistenziale e del livello di intensità delle cure (bassa-media-alta), non si possono trascurare la compliance del malato, la tipologia del caregiver e la rete di sostegno disponibile. In questo modello di approccio integrato i medici di medicina generale e le equipe di cure palliative specialistiche esprimono tutte le loro peculiarità, avendo da sempre una visione olistica e non esclusivamente medico-specialistica della malattia e della persona.

Score prognostici di cirrosi epatica

I più utilizzati sono la classificazione di Child-Pugh ed il Model For End-Stage Liver Disease (MELD Score). La classificazione di Child-Pugh utilizza due criteri clinici (presenza e severità dell'ascite e presenza e severità dell'encefalopatia epatica) e tre criteri laboratoristici (concentrazione di albumina sierica, concentrazione di bilirubina totale plasmatica e l'INR): ad ogni parametro si assegna un punteggio da 1 a 3, per un punteggio complessivo che va da 5 a 15. La malattia è, pertanto, classificata in tre livelli di gravità: A (5-6 punti), B (7-9 punti) e C (10-15 punti). Questo score è relativamente semplice da applicare, ma ha il limite rappresentato dalla soggettività nella valutazione della gravità dell'ascite e dell'encefalopatia; la predizione prognostica del punteggio di Child-Pugh, invece, è relativamente accurata.

La più recente classificazione Meld è attualmente lo score prognostico maggiormente utilizzato in tutto il mondo, ed è uno dei criteri di base per l'attribuzione delle priorità di inserimento dei pazienti nelle liste di attesa per il trapianto di fegato. Il calcolo del Meld richiede il dosaggio della concentrazione plasmatica della bilirubina, della creatinina e dell'INR, ed è un criterio oggettivo che, con l'aggiunta del valore del sodio plasmatico, si è dimostrato più funzionale nella predizione accurata della mortalità a 30 giorni.

Un altro strumento che consente l'identificazione precoce dei pazienti con potenziali bisogni di cure palliative, indipendentemente dalla patologia cronica da cui sono affetti e, quindi, applica

cirrotici, è il GSF-PIG (Gold Standard Framework - Prognostic Indicator Guidance). Si tratta di uno strumento che unisce la percezione clinica dell'operatore sanitario (mediante la cosiddetta domanda "sorprendente") ad una serie di indicatori clinici generali e specifici della patologia, che sono:

- declino fisico;
- ricoveri ospedalieri ripetuti e non programmati;
- indice di Karnowsky in peggioramento;
- richiesta da parte del paziente di sospensione del trattamento;
- cadute;
- segni evidenti di malnutrizione;
- scarsa risposta ai trattamenti in corso;
- presenza di comorbidità rilevanti;
- malattia avanzata e/o con sintomi rilevanti;
- albumina sierica <2.5gr/dl.

Indicatori specifici di gravità epatologica sono:

- carcinoma epatocellulare;
- cirrosi epatica scompensata caratterizzata da ascite, encefalopatia epatica, sindrome epatorenale, infezioni batteriche ricorrenti, peggioramento del meld/child-pugh score;
- sanguinamenti digestivi.

La valutazione periodica del paziente attraverso questi strumenti operativi consente al medico di valutare e documentare i bisogni del malato e della famiglia, di pianificare le cure future, di dedicare un'attenzione particolare alla comunicazione e al coordinamento delle cure, di condividere le informazioni con la rete delle cure palliative e con gli operatori del sistema e di attivare la rete delle cure palliative secondo il livello di complessità, valutata con strumenti validati.

La rete delle cure palliative

Da un punto di vista organizzativo, il paziente con cirrosi epatica può avvalersi della rete locale delle cure palliative, intesa come aggregazione funzionale ed integrata di attività assistenziali erogate, ai sensi degli articoli 23 e 31 del DPCM LEA del 12 gennaio 2017 e della DGR 311 del 18/05/2018, a domicilio o in hospice con l'obiettivo di applicare concretamente i principi delle cure palliative in ogni setting ed in ogni fase di malattia, dalle early palliative care all'end of life.

Le cure palliative rappresentano un complesso integrato di prestazioni sanitarie di tipo medico, infermieristico, fisioterapico e psicologico, completate da interventi di assistenza sociale e di supporto spirituale destinate ai pazienti con cirrosi epatica in fase molto avanzata di malattia, quando l'ammalato desidera essere assistito a casa. Le due figure di riferimento sono il MMG ed il caregiver, con il supporto degli operatori dell'ADI: queste figure, in sinergia, attivano progetti di assistenza individuale, modulati

secondo i bisogni dei pazienti e dei loro familiari. Quando occorre è possibile, inoltre, richiedere la consulenza del palliativista anche a domicilio.

Le cure palliative domiciliari sono rivolte a pazienti e famiglie con bisogni complessi, legati all'instabilità clinica, a sintomi di difficile controllo, a rilevanti criticità ambientali e richiedono un elevato livello di competenza e modalità di lavoro interdisciplinare.

Competenze della medicina generale

Il medico di medicina generale ha il compito fondamentale di occuparsi del paziente lungo tutto il percorso di malattia, gestendo in prima persona i rapporti con gli specialisti e la famiglia. La sua presenza costante garantisce una buona risposta ai mutevoli bisogni sanitari del paziente e della sua famiglia, riducendo i ricoveri ospedalieri e consentendo di affrontare le fasi finali della malattia anche a domicilio, tra i suoi affetti.

Poiché le cure e l'intensità dell'assistenza sanitaria dipendono principalmente dallo stadio di malattia, dalla presenza o meno di complicanze e dal grado di autosufficienza, l'eleggibilità del paziente affetto da cirrosi epatica in fase avanzata alle cure domiciliari è vincolata alla presenza di un valido supporter familiare a cui il medico di base deve fare riferimento.

L'assistenza della medicina di base è rivolta all'intero nucleo familiare; infatti, i familiari/conviventi di soggetti con cirrosi epatica hbv-hcv correlata devono essere sottoposti a screening sierologico ed eventualmente vaccinati, anche contro l'influenza e lo pneumococco.

Valutazione multidimensionale dei bisogni

La valutazione multidimensionale dei bisogni è una procedura indispensabile per individuare le necessità di ciascun paziente e del nucleo familiare, in modo da delineare l'approccio più adeguato. Le dimensioni incluse sono quella clinica, quella psicologica, quella nutrizionale, quella sociale ed eventualmente anche quella spirituale.

Ad oggi non esiste un modello di valutazione multidimensionale parametrato sul paziente epatopatico. Il "chronic liver disease questionnaire" è uno strumento disegnato per il paziente affetto da cirrosi epatica; al paziente viene chiesto di quantificare con un valore numerico da 1 (mai) a 6 (sempre) il tempo di presentazione di un sintomo nelle due settimane precedenti la valutazione; nella seconda parte viene chiesto al paziente se abbia riscontrato un cambiamento rispetto alla vita precedente e quanto esso sia stato significativo. Tale valutazione è articolata in sei domini: sintomi generali, preoccupazione, emotività, sintomi addominali, affaticamento, affettività.

Un altro strumento utile è l'Integrated Patient Care Outcome Scale (Fig. 27): si tratta di un questionario che può essere compilato dal paziente o dall'equipe sanitaria e può essere somministrato ogni 3/7 giorni. Permette di evidenziare nel tempo le modificazioni delle problematiche fisiche, psicologiche, sociali ed esistenziali, favorendo la verifica dell'efficacia degli interventi attuati ed eventualmente la loro rimodulazione.



Pianificazione progressiva e condivisa delle cure

La pianificazione progressiva e condivisa delle cure rappresenta un elemento imprescindibile nell'assistenza di pazienti affetti da patologie in stadio terminale. Progettare l'assistenza con la persona ammalata significa intercettare precocemente problematiche cliniche, psicologiche, deontologiche ed etiche come, ad es., il consenso/dissenso informato nei confronti delle proposte diagnostiche e terapeutiche offerte dal personale sanitario, che possono essere affrontate solo in presenza di un'interazione relazionale di elevato livello qualitativo, che utilizzi strategie comunicative modulate sulla capacità di comprensione del paziente. Il gap comunicativo tra paziente/famiglia e curanti può essere, infatti, multifattoriale. Da una parte, il malato ed i suoi familiari vorrebbero ricevere informazioni veritiere, ma spesso non sono in grado di prevedere che questo implica prendere coscienza del fatto che la malattia è grave e potenzialmente mortale, e per molti di loro l'offerta di cure palliative assume, paradossalmente, il significato di una condanna; dall'altra parte, questa problematica ha impatto sui curanti, che temono di infrangere le speranze degli assistiti, che spesso non sono pronti o adeguatamente preparati ad affrontare tematiche connesse al fine vita.

È importante far capire che le cure palliative rappresentano una risorsa preziosa che, insieme al lavoro degli specialisti e dei MMG, consente la pianificazione progressiva delle cure e la riduzione degli interventi invasivi e futili nell'ultima parte della vita.

Le competenze comunicative del medico possono essere implementate dall'utilizzo di protocolli specifici. Tra gli strumenti più utili allo scopo troviamo la RED-MAP, raccomandata dalla European Association Of Palliative Care.

Un altro strumento è quello di Baile e coll. denominato SPIKES:

- Setting up: predisporre privacy adeguata, non interrompere il colloquio, predisporre la presenza di un familiare;
- Perception: chiedere al paziente quanto conosca della malattia, valutando il suo livello di comprensione o negazione della stessa;
- Invitation: capire quanto il paziente voglia essere informato riguardo a diagnosi, prognosi, trattamento ed individuare una persona di fiducia, scelta dall'ammalato, deputata a ricevere informazioni dettagliate;
- Knowledge: fornire informazioni utilizzando un linguaggio comprensibile, corredato da immagini esplicative o metafore, con gradualità, valutando il grado di comprensione da parte del paziente. Se ci sono aspetti positivi, bisogna esplicitarli senza enfatizzarli;
- Emotion: rispondere alle emozioni del paziente lasciandogli il tempo di esprimere anche i propri dubbi, a volte difficili da fare emergere;
- Strategy and Summary: chiusura del colloquio. Riassumere quanto emerso e programmare i passi successivi.

Figura 27. Integrated Patient Care Outcome Scale

5. INDICATORI

INDICATORI ORGANIZZATIVI

- Recepimento del PDTA regionale della Cirrosi Epatica: Atto Aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di G.R. di recepimento.
- Protocollo clinico organizzativo aziendale della Cirrosi Epatica entro 60 giorni dall'atto di recepimento aziendale.
- Conformità del Protocollo clinico organizzativo aziendale della Cirrosi Epatica al PDTA regionale: 100%.
- N° di eventi formativi aziendali sul PDTA della Cirrosi Epatica: almeno 1/anno.

INDICATORI DI PROCESSO

- N° di visite epatologiche di controllo: almeno 2/anno.

Si puntualizza che gli indicatori sopra esposti verranno monitorati dall'ASR Abruzzo, e potranno essere modificati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte da parte dei professionisti coinvolti nel percorso.

