

Semeiotica funzionale del fegato, della milza e dell'ipertensione portale

RIASSUNTO

Nel corso della definizione diagnostica dei processi morbosi che coinvolgono il fegato e la milza, il ruolo degli esami funzionali e di quelli di diagnostica per immagini descritti nel presente capitolo assume, ai giorni nostri, una importanza sempre maggiore, consentendo di definire spesso con precisione l'eziologia e lo stadio della malattia e di fornire indicazioni prognostiche e terapeutiche cruciali. L'esame obiettivo del paziente a livello addominale, ma anche nel suo complesso, insieme alla raccolta adeguata della storia clinica del paziente rimangono comunque sempre momenti preliminari essenziali e irrinunciabili per consentire l'utilizzo più appropriato e l'interpretazione più corretta dei risultati delle valutazioni funzionali disponibili.

TEST DI VALUTAZIONE DELLA MASSA EPATOCITARIA

La funzione epatocitaria nella pratica clinica può essere valutata:

1) *mediante misurazione della concentrazione sierica di una serie di sostanze di sintesi epatocitaria (test statici)*

Gli epatociti sono responsabili della sintesi dell'albumina, delle globuline, di moltissimi enzimi presenti a livello plasmatico, delle glico- e delle lipoproteine. Nella pratica clinica, la sintesi dell'albumina riveste la maggior importanza: i livelli di albumina plasmatica non si modificano nelle forme lievi o iniziali di epatopatia: risultano invece sensibilmente ridotti in caso di insufficienza epatica severa (come nel caso delle forme avanzate di cirrosi). Poiché l'emivita della albumina è di circa 22 giorni, non deve sorprendere il riscontro di normali concentrazioni di albumina in pazienti deceduti per insufficienza epatica acuta fulminante. L'attività di alcuni enzimi sierici di provenienza epatocitaria viene utilizzata come indice di capacità protidosintetica. Le più diffusamente utilizzate in questo senso sono la *colinesterasi* aspecifica e la *pseudocolinesterasi*, che hanno un comportamento parallelo a quello delle albumine nel corso delle varie epatopatie con deficit funzionale. L'elettroforesi delle proteine è utile soprattutto per valutare la consistenza delle frazioni albuminica e globulinica. L'aumento di quest'ultima, osservabile in corso di diverse epatopatie croniche, è considerata espressione sia di flogosi epatica (lobulare e/o portale), che di una attivazione immunitaria aspecifica (ad opera di antigeni sfuggiti al filtro epatico). Nelle epatiti croniche e nella cirrosi, è tipico un aumento policlonale, che interessa tutte le diverse classi immunoglobuliniche, con particolare rilievo per le IgG. Un aumento particolare delle IgM, si riscontra invece nella in corso di *colangite biliare primitiva* (nuova denominazione della *cirrosi biliare primitiva*) e talora, nelle fasi iniziali dell'epatite virale acuta. Un aumento delle IgA (le immunoglobuline predominanti nella bile) è frequente invece nella cirrosi alcolica e nella cirrosi biliare secondaria. Nel corso di una epatopatia severa si riducono i livelli sierici anche di diverse proteine implicate nella emostasi e nella coagulazione; fra questi prevalgono, anche in termini di significato diagnostico, i fattori della coagula-

zione vitamina K-dipendenti. Il *tempo di protrombina* (*tempo di Quick*) risulta alterato (allungato) negli stati di grave insufficienza epatica e nelle forme di marcata colestasi. La somministrazione parenterale di vitamina K può normalizzare il test solo nelle forme di colestasi extraepatica (in caso di solo difetto di assorbimento), mentre nelle forme di insufficienza parenchimale (*cirrosi, colestasi intraepatica, ecc.*) la vitamina K ha effetto nullo o modesto. Il *tempo di trombina*, che valuta la trasformazione del fibrinogeno in fibrina, può, nelle epatopatie, prolungarsi non tanto per una diminuita sintesi di fibrinogeno, quanto piuttosto per una sua alterazione funzionale (*disfibrinogenemia*). La diminuzione della fibrinogenemia in una epatopatia avanzata deve indurre il sospetto di una coagulazione intravascolare disseminata (CID), che può essere confermata da una rapida riduzione della conta piastrinica e da un aumento contemporaneo sia dei tempi di trombina/protrombina, che dei prodotti di degradazione del fibrinogeno e della fibrina (*D-Dimero*). Le modificazioni delle quantità relative delle frazioni proteiche elettroforetiche e delle lipoproteine determinano inoltre modificazioni di alcune caratteristiche fisico-chimiche del plasma. Su questo principio sono basati alcuni test ematochimici, che valutano il grado di stabilità del siero come soluzione colloidale, in presenza di sostanze precipitanti o flocculanti. Queste prove, dette appunto prove di *eucolloidità plasmatica*, sono state impropriamente denominate per molto tempo “prove di funzionalità epatica” (e oggi ritenute poco rilevanti e praticamente abbandonate).

La loro positività dipende dalla diminuzione delle albumine e delle α_1 -globuline che hanno effetto stabilizzante, in rapporto al relativo aumento delle β - e γ -globuline, che hanno invece effetto precipitante. Sul meccanismo incidono anche i rapporti reciproci fra le diverse lipoproteine. Tipica alterazione lipidica in caso di colestasi è la comparsa in circolo di una lipoproteina anormale, la lipoproteina X, assai ricca di colesterolo libero e di lecitina. Sempre in corso di patologia colestastica, soprattutto cronica, si verifica un progressivo aumento del colesterolo totale, responsabile della comparsa di xantomi cutanei. Nelle malattie epatocellulari e nell'ittero ostruttivo, i trigliceridi plasmatici tendono ad essere aumentati, insieme ad un incremento della frazione LDL. In entrambe le condizioni la percentuale degli esteri del colesterolo è diminuita a causa di deficit dell'enzima lecitil-colesterol-aciltransferasi (LCAT).

2) *mediante la determinazione della capacità del fegato ad eseguire i propri compiti metabolici mediante captazione, coniugazione ed escrezione di sostanze specifiche o mediante test di detossificazione (test dinamici)*

Queste prove esplorano la capacità funzionale globale del fegato, valutando il metabolismo di alcune sostanze che vengono somministrate per via endovenosa o per via orale e delle quali viene valutato il tempo di scomparsa dal circolo sistemico (*clearance* epatica). Il *test dell'antipirina*, che è metabolizzata dagli enzimi microsomiali citocromo P-450 dipendenti, quello *del galattosio*, il cui metabolismo si svolge principalmente nell'epatocita, e la *clearance salivare della caffeina* (che è metabolizzata quasi esclusivamente dal sistema microsomiale citocromo P450 CYP1A2-dipendente epatico) sono i metodi più moderni per la valutazione delle capacità metaboliche (e quindi della “massa epatica funzionante”) del parenchima epatico in sostituzione dei più tradizionali (e datati) test con la Bromo-solfotaleina (BSF) o con il verde di indo cianina (*cardiogreen*). Nella cirrosi, i test di tolleranza al glucosio per via orale e per via endovenosa possono essere alterati ed è frequente la presenza di uno stato di insulino-resistenza.

TEST DI SOFFERENZA EPATOCITARIA E ALTRI TEST

Si basano sulla misurazione della concentrazione sierica di sostanze che derivano dalla necrosi epatocitaria (*epatocitolisi*). L'aumento dei valori sierici di alcuni enzimi e substrati, normalmente contenuti negli epatociti e liberati dalle cellule in seguito a processi necrotici, rappresenta un importante indice diagnostico di danno o sofferenza epatocitaria. Anche un aumento della ferritinemia può avere significato di necrosi epatocitaria, per effetto della liberazione della ferritina dagli epatociti. È di grande utilità diagnostica, e quindi molto usato anche come test di citolisi, il dosaggio della bilirubinemia e del suo frazionamento attraverso la metodica di Van den Berg. L'iperbilirubinemia è di frequente riscontro nelle

forme di epatite acuta e cronica, con aumento sia della quota non coniugata, che di quella coniugata (vedi di seguito) per un contemporaneo difetto di captazione e per una perdita cellulare su base necrotica. I parametri di epatocitolisi di gran lunga più utilizzati nella pratica clinica sono le transaminasi, vale a dire gli enzimi aspartato-amino-transferasi (AST) [indicata spesso anche come glutammato-piruvato transaminasi (GPT)] e alanina-amino-transferasi (ALT) [indicata anche come glutammato-ossalacetato transaminasi (GOT)], che, utilizzando come cofattore la vitamina B₆, catalizzano importanti reazioni di trasferimento di gruppi aminici (*transaminazione*). La necrosi epatocellulare comporta un rilascio di questi enzimi nel siero, con conseguente aumento delle loro concentrazioni. Le transaminasi tuttavia (particolarmente la AST) sono contenute anche in altri tessuti come il cuore, il pancreas, il muscolo scheletrico, i reni ecc. La ALT (GPT), che è molto più concentrata nell'epatocita, è invece più fedele espressione di danno epatico. I due enzimi differiscono anche per la loro localizzazione intracellulare, che per l'ALT (GOT) è citosolica, mentre per l'AST (GPT) è citosolica e mitocondriale. Questa compartimentazione fa sì che l'AST sia un sensibile indice del danno mitocondriale epatico indotto da alcol. Il quadro riscontrabile nell'epatite alcolica (ALT poco alterata; AST moderatamente elevata; rapporto $AST/ALT > 2$), è determinato anche da una deficienza di vitamina B₆, verso la quale l'AST è relativamente poco sensibile. Classicamente, nell'epatite virale acuta, le transaminasi, specie l'ALT, aumentano molto prima dell'insorgenza dei sintomi, con valori che superano anche 20 volte quelli di riferimento e con un rapporto AST/ALT di 0,3-0,5. La determinazione seriata di questi enzimi consente di valutare il decorso della malattia verso la risoluzione, la cronicizzazione, l'insorgenza di recidive, o l'evoluzione in epatite fulminante. Quest'ultima evenienza deve essere suggerita da livelli di transaminasi sierici superiori a 1.000-1.500 UI che, nella successiva rapida evoluzione atrofica, a prognosi molto grave, caratteristicamente si abbassano fino a valori "normali". Quest'ultimo comportamento è condiviso dalle fasi avanzate della cirrosi ("esaurimento epatico").

Nelle epatiti croniche, gli aumenti delle transaminasi sono variabili, talora modesti, e tendono ad aumentare nelle fasi di riaccutizzazione citonecrotica. Aumenti di entità variabile delle transaminasi si riscontrano, inoltre, in tutte le varietà di danno epatico e nelle neoplasie epatiche (primitive e secondarie). Minimi sono gli aumenti di questi enzimi nelle forme colestatiche, eccetto nei casi di ostruzione coledocica a rapida instaurazione o in presenza di epato-colangite.

Un aumento, infine, della lattico-deidrogenasi (LDH), oltre che riflettere un danno epatocitario, può essere anche espressione di una neoplasia coinvolgente il fegato.

Metodiche più sofisticate (in genere eseguite solo in laboratori particolarmente attrezzati e per diagnostiche fini) permettono di misurare l'attività specifica di alcuni enzimi e substrati, utilizzando frazioni cellulari epatocitarie ottenute manipolando materiale epatico prelevato con agobiopsia.

Alcune di queste sostanze sono: *alcol-deidrogenasi*, *ALA-sintetasi*, *citocromo P-450*; alcune vitamine (acido folico, vit. B₁₂, piridossina), *glicuronil-transferasi* e la *colesterolo-7 α -idrossilasi*. Ognuna di esse è modificata nel corso di particolari condizioni e può esserne utile il dosaggio, al fine di individuare l'intimo meccanismo alla base del deficit metabolico espresso da un sintomo aspecifico.

La diagnosi di ittero congenito di Crigler-Najar, in corso di iperbilirubinemia infantile di tipo indiretto, è confermata ad esempio dal riscontro di una ridotta/assente attività glicuronil-transferasica.

INDICI DI COLESTASI

Sono essenzialmente rappresentati dal dosaggio della fosfatasi alcalina (FA), della gamma-glutamyl-transpeptidasi (γ -GT) e della 5-nucleotidasi (5-NT). La loro specificità non è sempre verificabile e, inoltre, essi non distinguono la colestasi intraepatica da quella extraepatica. Nel siero, la FA è un insieme di isoenzimi di origine epatica (40%), ossea (25%), intestinale e placentare, separabili mediante elettroforesi. L'isoenzima epatico è inserito nella membrana canalicolare dell'epatocita e viene riversato nella bile. Nella colestasi i suoi

valori aumentano nel siero per rigurgito e per un aumento della sintesi proteica, forse mediata dagli acidi biliari. La conferma dell'origine epatica di un innalzamento della FA (Fosfatasi Alcalina) sierica si ottiene mediante la determinazione contemporanea dell'enzima 5-NT, di origine esclusivamente epato-calicolare o anche della g-GT, che però è un enzima ubiquitario. Contribuisce alla scarsa specificità di quest'ultimo enzima l'osservazione che la sua sintesi epatica è stimolata dai cosiddetti induttori enzimatici microsomiali, come l'alcol e i barbiturici.

Di particolare significato clinico è l'aumento della FA e degli altri enzimi di colestasi in presenza di un normale livello sierico di bilirubina e di acidi biliari. Ciò si verifica nelle cosiddette *colestasi silenziose*, per ostruzione intraepatica focale (*malattie granulomatose, morbo di Hodgkin epatico, amiloidosi, leucemie, ascessi o neoplasie epatiche*).

MARKERS VIRALI E TEST IMMUNOLOGICI

L'eziologia virale è di comune occorrenza nelle epatopatie, sia acute che croniche; pertanto, la determinazione del pattern sierico dei vari antigeni virali e dei loro anticorpi, ha assunto un importante ruolo nella semeiotica funzionale generale delle affezioni epatiche; inoltre, in numerose epatopatie croniche possono riscontrarsi diverse alterazioni immunologiche.

L'infezione da virus dell'**epatite A (HAV)** è svelata dalla comparsa nel siero degli anticorpi specifici (anti-HAV) di tipo IgM prima e IgG successivamente.

Più complesso è il quadro dell'infezione da virus dell'**epatite B (HBV)**, i cui markers nell'ordine cronologico di comparsa sono: l'antigene di superficie (HBsAg), l'antigene "e" (HBeAg), gli anticorpi verso l'antigene "core" (HBcAb), di tipo prima IgM e poi IgG, gli anticorpi verso l'antigene di superficie (HBsAb). La valutazione complessiva di questi markers, unitamente alla determinazione dei livelli del materiale genetico di HBV nel plasma/siero, consente di identificare l'evoluzione dell'infezione tra cui, ad esempio, una fase di replicazione del virus con alta infettività (presenza di HBV-DNA, HBsAg, HBeAg, HBcAgIgM) o una fase di integrazione del genoma virale in quello dell'ospite con assenza di replicazione e scarsa infettività (presenza di HBsAg, HBcAg, HBeAb). La **Tabella QR25.1** riporta le diverse tipologie di stato immunologico rispetto all'infezione da HBV in relazione alla sierologia e alla presenza di HBV-DNA circolante.

I ceppi virali, che replicano esprimendo la proteina HBeAg, vengono definiti "*ceppi selvaggi*" o "*wild type*". Si possono determinare però delle varianti del virus, dovute ad una mutazione del virus stesso. Le forme di mutazioni più importanti sono rappresentate dalle **varianti pre-core** e dalle **varianti della proteina s**.

Pre core-core (HBeAg negativo e anti-HBe positivo): in molti pazienti cronici (HBsAg+), la presenza di anti-HBe nel siero non indica sempre infezione non-attiva, ma anzi può essere correlata ad una grave e progressiva epatite che si accompagna a produzione epatica di HBcAg e ad alti livelli di HBV-DNA. Questi pazienti sono infettati da una variante di HBV, che possiede una mutazione che permette la sintesi di proteine del "core" (HBcAg), ma non quella di HBeAg (*mutanti pre-core*). In questi pazienti, i valori di HBV-DNA possono presentare ampie fluttuazioni. Attualmente la stragrande maggioranza dei portatori cronici di HBsAg in Italia (oltre il 90%), ha selezionato la variante pre-core. La comparsa di questa mutazione si associa spesso ad un decorso più grave e progressivo della malattia.

Gene "s": le mutazioni di una determinata regione dell'antigene S, porta alla formazione di mutanti che sfuggono alla vaccinazione.

Per il virus dell'**epatite D (HDV)**, un virus incompleto che richiede la presenza del virus B per la sua replicazione, più che sulla dimostrazione dell'antigene virale, che è fugace, ci si basa sulla comparsa degli anticorpi specifici (anti-HDV) prima IgM e poi IgG. La dimostrazione di questi anticorpi in un contesto di infezione acuta o cronica da HBV consente di riconoscere, rispettivamente, una co-infezione o una superinfezione da virus HDV.

Tabella QR25.1. Sierologia HBV e stato immunologico del paziente

HBsAg	HBeAg	HBcAb (IgM)	HBcAb (IgG)	HbeAb	HbsAb	HBV DNA	Stato immunologico
+	-	-	-	-	-	-	Incubazione
+	+	-	-	-	-	+	Incubazione tardiva
+	+	+	+	-	-	+	Epatite acuta
-	-	+	-	-	-	+	Epatite acuta
-	-	+	+	+	-	+/-	Inizio convalescenza
-	-	+/-	+	+	+	-	Guarigione iniziale
-	-	-	+	+	+	-	Guarigione
-	-	-	+	-	+	-	Pregressa infezione
-	-	-	+	-	-	-	Pregressa infezione
+	+	-	+	-	-	+	Portatore cronico
+	-	-	+	-	-	+	Portatore cronico
+	-	-	+	+	-	+	Portatore cronico (mutante pre-core)
+	-	-	+	+	-	+/-	Portatore inattivo (HBV-DNA<100.000 copie/mL)
-	-	-	+/-	-	+/-	+	Infezione occulta
-	-	-	-	-	+	-	Vaccinazione

Nella diagnostica dell'infezione **da virus dell'epatite C (HCV)**, è fondamentale la positività agli anticorpi Anti-HCV (anti-HCV-Ab). È importante sottolineare che la presenza degli anticorpi (screening mediante test ELISA [*Enzyme-Linked Immuno-sorbent Assay*, ELISA], e conferma con test specifico detto RIBA [*Recombinant Immuno-Blot Assay*]) **indica esclusivamente un contatto con il virus, ma non la presenza di una infezione in corso**. Va ricordato infatti come circa il 15-20% dei soggetti che entrano in contatto con il virus, sviluppano anticorpi, ma non l'infezione. In questo caso verranno rilevati solo gli anticorpi per un lungo periodo di tempo, ma non vi sarà traccia di virus nel sangue e di conseguenza non vi sarà né infezione, né malattia. Per diagnosticare l'infezione è invece importante la dimostrazione di una replicazione virale attiva, possibile mediante la determinazione del materiale genetico (HCV-RNA) nel sangue. La determinazione dell'**HCV-RNA Qualitativo** ricerca direttamente il virus nel sangue, consentendo di confermare o meno l'infezione attiva o la malattia; questo test consente anche di definire il sottotipo di virus HCV responsabile dell'infezione, elemento importante per guidare la successiva scelta terapeutica (che è genotipo virale-dipendente). L'**HCV-RNA Quantitativo** invece ricerca la quantità di virus nel sangue (che non correla necessariamente con la gravità dell'infezione) ed è utile nel valutare la risposta alla terapia.

Gli *anticorpi antinucleo (ANA)* di tipo omogeneo e *anti muscolo liscio (ASMA)* ad un titolo superiore ad 1:40, si riscontrano in corso di epatiti croniche autoimmuni e nella colangite sclerosante primitiva e, a più basso titolo e minor frequenza, nell'epatite cronica attiva da HBV e nella colangite biliare primitiva. Gli ANA e gli ASMA possono anche essere dimostrati in infezioni acute o croniche e nelle *connettiviti*. Patognomoniche della colangite biliare primitiva (CBP) sono invece gli anticorpi anti mitocondrio (AMA) soprattutto quelli di specificità M2, diretti cioè verso l'antigene tripsina-sensibile della membrana mitocondriale interna. Gli AMA possono essere riscontrati anche nell'epatite cronica attiva da farmaci, ma in questi casi sono diretti verso un antigene tripsina-insensibile della membrana mitocondriale esterna. Nelle epatiti croniche possono essere riscontrati anticorpi sierici più specifici per le

strutture epatiche. Tra questi gli anticorpi verso una proteina LSP (Liver Specific Protein), specifica della membrana epatocitaria sono un marker di infiammazione e di necrosi peri-portale e quindi di particolare utilità nello svelare l'attività della malattia, prescindendo dall'esame istologico del fegato.

TEST LEGATI AL METABOLISMO DELLA BILIRUBINA, ALLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE DEGLI ITTERI E DI TRANSITO BILIARE

Questi test includono:

- 1) la valutazione della bilirubinemia e dei suoi metaboliti;
- 2) la valutazione degli acidi biliari;
- 3) indici di colestasi (vedi sopra);
- 4) lo studio della bile drenata dal duodeno.

Valutazione della bilirubinemia e dei suoi metaboliti

La metodica di Van den Bergh permette il dosaggio della bilirubina plasmatica distinguendo la quota *non coniugata* (o *indiretta*, perché, per reagire cromaticamente con il reattivo di Ehrlich, necessita della presenza di alcool) dalla quota *coniugata* (detta *diretta*, per la sua reazione diretta col reattivo di Ehrlich). La determinazione della bilirubina è di per sé un test poco sensibile di epatopatia, in virtù della notevole riserva funzionale del fegato, ma rappresenta tuttavia un indice prognostico nelle cirrosi e nelle malattie colestatiche. La distinzione fra quota diretta e indiretta è indispensabile nella diagnostica differenziale degli itteri, e in particolare nella caratterizzazione di alcune forme congenite e nell'ittero emolitico. La presenza di valori elevati di bilirubina nelle urine è sempre indice di colestasi. La bilirubinuria può essere un segno precoce di danno epatico, perché la bilirubina coniugata liberata in circolo dall'epatocita, essendo idrosolubile, è precocemente eliminata per via renale, prima ancora che aumenti nel plasma. Dopo un episodio di ittero colestatico, la bilirubina scompare invece dalle urine prima che dal plasma. Questo fenomeno è dovuto al legame esistente tra bilirubina coniugata e albumina, che può coinvolgere anche fino ai 2/3 del pigmento circolante. Questa quota condivide lo stesso destino metabolico dell'albumina, perdurando in circolo, senza essere escreta dal rene o captata dal fegato, per circa due settimane. È possibile valutare anche l'urobilina urinaria con metodo semi-quantitativo e valutarla come test generico ed alquanto aspecifico di esplorazione epato-funzionale: la concentrazione di urobilina aumenta infatti nelle urine nella disfunzione epatocellulare, nelle infezioni e nelle malattie emolitiche. L'urobilinuria diminuisce invece in caso di anemia, di insufficienza renale, nelle sindromi colestatiche (per ridotta escrezione di bilirubina nell'intestino), e dopo cicli di terapia antibiotica orale, responsabili di una riduzione della flora batterica intestinale, necessaria a metabolizzare la bilirubina a urobilina.

Nella **Figura QR25.1** è riassunto un algoritmo di riferimento per la diagnosi differenziale degli itteri.

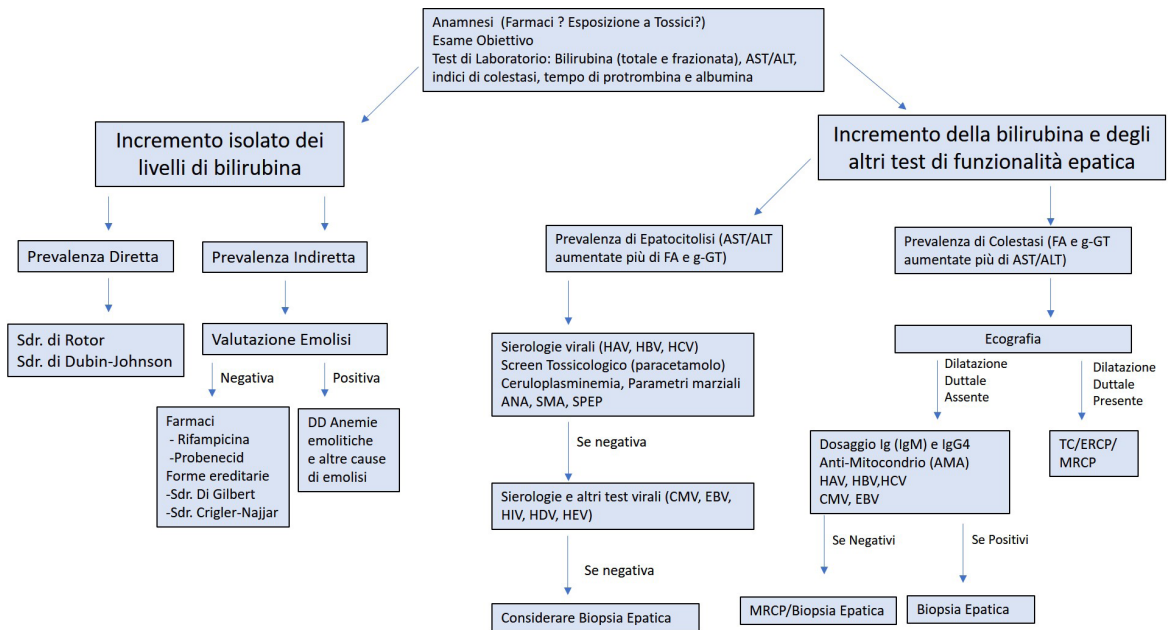


Figura QR25.1 Algoritmo di diagnostica differenziale degli itteri.

Valutazione degli acidi biliari sierici

Un aumento dei livelli di acidi biliari sierici (colalemia) è specifico di una malattia epatocellulare: molto spesso il suo innalzamento è associato a quello della bilirubina; negli itteri ostruttivi i due parametri hanno spesso un andamento parallelo, mentre può essere disgiunto nelle patologie colestatiche non ostruttive (“colestasi intra-epatiche”), in cui l’incremento della colalemia può precedere di molto lo sviluppo di ittero. La sensibilità con la quale la colalemia totale consente di individuare il danno epatocellulare nella epatite acuta o cronica è superiore a quello dell’albumina sierica e dell’attività protrombinica, perché il valore dipende non solo dal danno epatico, ma anche dalla funzione escretoria e dalla presenza e dalla entità di eventuali shunt porto-sistemici. La determinazione dei singoli acidi biliari non ha, attualmente, alcuna utilità diagnostica pratica.

Studio della bile da drenaggio duodenale

Un sondino introdotto per via orale o nasale e spinto fino alla seconda porzione del duodeno permette di ottenere materiale biliare per aspirazione. La bile ottenuta può essere utilizzata per un esame culturale batteriologico nel dubbio di una colangite batterica o micotica. L’esame microscopico può evidenziare cristalli e microcalcoli, nonché la presenza di cellule neoplastiche.

SEMEIOTICA FUNZIONALE E RADIOLOGICA DELLA MILZA

La valutazione funzionale della milza non comprende un numero significativo di indagini; molte di queste hanno scarso significato in clinica e sono limitate spesso ad indicazioni molto particolari. Le principali *alterazioni di laboratorio* che si associano a splenomegalia dipendono dal tipo di patologia sottostante. La conta dei globuli rossi, ad esempio, può risultare normale, ridotta (*sindromi talassemiche maggiori, LES, cirrosi epatica*) o aumentata (*policitemia vera*); analogamente avviene per la conta granulocitaria (*ridotta in alcune leucemie,*

nelle forme congestizie e nella sindrome di Felty; aumentata nelle infezioni e nelle patologie mielo-proliferative) e quella piastrinica (ridotta nelle forme congestizie e nella malattia di Gaucher, aumentata nelle malattie mieloproliferative).

Una aumentata funzione della milza (*ipersplenismo*), spesso associata a splenomegalia, può essere evidenziata in modo aspecifico dal riscontro contemporaneo di leuco e piastrinopenia all'esame emocromocitometrico (*per effetto dell'aumentato sequestro di globuli bianchi e piastrine all'interno dell'organo megalico*), tipico ad esempio nelle splenomegalie secondarie a ipertensione portale (*cirrosi epatica*) o a patologia maligna (*mielofibrosi idiopatica*). Va ricordato che, in caso di ipersplenismo, i diversi tipi cellulari hanno sempre una normale morfologia allo striscio di sangue periferico (*anche se gli eritrociti possono assumere aspetto sferocitico, per effetto dell'aumentato tempo di transito splenico*).

Fra gli esami strumentali, attualmente poco utilizzata è la *scintigrafia splenica* mediante marcatura di emazie autologhe con ^{99m}Tc , (*oggi limitata alla valutazione della funzione emocateretica della milza, alla diagnosi differenziale delle masse dell'ipocondrio destro, alla identificazione e definizione di una splenomegalia, alla diagnostica differenziale delle masse occupanti spazio intraspleniche o delle lesioni traumatiche della milza*).

La *splenoportografia*, utilizzata per lo studio del circolo portale mediante iniezione intrasplenica di mezzo di contrasto, oggi è stata pressoché abbandonata per la sua invasività, così come la *agobiopsia splenica* (sia ecoguidata che in corso di laparoscopia). Le comuni metodiche di indagini radiologiche (*ecografia, tomografia computerizzata e RMN*) rappresentano attualmente indagini capaci di fornire un gran numero di informazioni, in modo accurato e sicuro, sulla natura della maggior parte delle splenomegalie.

Di recente è stata messa a punto la *elastografia splenica transiente*, una metodica ultrasonografica molto simile a quanto descritta per il *fibroscan* epatico, che si dimostra promettente quale metodica nella valutazione diagnostica e nella gestione clinica dell'ipertensione portale.

AUTOVALUTAZIONE

- 1. La contemporanea presenza di ittero, febbre con brivido e dolore in ipocondrio destro/epigastrio è tipica di:**
 - a. colangite
 - b. epatite
 - c. pancreatite
 - d. gastrite
- 2. Quali altri organi, oltre al fegato, devono essere sottoposti ad un attento esame obiettivo, in caso di sospetta epatopatia?**
 - a. cute e mucose
 - b. linfonodi superficiali
 - c. milza
 - d. tutti i precedenti
- 3. Quale delle seguenti epatopatie determina più frequentemente una epatomegalia a superficie irregolare?**
 - a. epatite acuta
 - b. amiloidosi epatica
 - c. fegato da stasi
 - d. presenza di tumori primitivi o secondari del fegato
- 4. Quali dei seguenti test biochimici sono indici di funzionalità epatica (massa epatica funzionante)?**
 - a. fosfatasi alcalina, gamma-GT e aldolasi
 - b. albumina, pseudolinesterasi, tempo di quick
 - c. IgG, IgA e IgM
 - d. nessuno dei precedenti
- 5. Quali dei seguenti test bioumorali possono essere suggestivi di epatopatia alcolica?**
 - a. aumento della gamma-GT
 - b. aumento delle IgA
 - c. rapporto AST/ALT (GPT/GOT) >2
 - d. tutte le precedenti
- 6. La misurazione mediante cateterismo del gradiente di pressione portale (HVPG). è utile nella valutazione dell'ipertensione portale:**
 - a. da cause sinusoidali/postsinusoidali (Cirrosi epatica)
 - b. da cause pre-sinusoidali (fibrosi epatica congenita)
 - c. da occlusione venosa extra epatica pre-epatica (trombosi portale)
 - d. da occlusione venosa post-epatica (sindrome di Budd- Chiari)
- 7. Quali valori di "Liver Stiffness" escludono la presenza di fibrosi epatica?**
 - a. 0 kPa
 - b. <5 kPa
 - c. <10 kPa
 - d. <15 kPa

- 8. Qual è la alterazione di laboratorio più comune in corso di Splenomegalia con Ipersplenismo?**
- a. linfocitosi
 - b. linfocitopenia
 - c. leuco-piastrinopenia
 - d. anemia Microcitica

Risposte esatte: 1/a - 2/d - 3/d - 4/b - 5/d - 6/a - 7/b - 8/c

BIBLIOGRAFIA

- Harrison's. Principles of internal medicine. 20th Edition, Mc Graw-Hill, 2018.
- Dioguardi-Sanna. Moderni aspetti di Semeiotica Clinica. 2011 Società Editrice Universo
- Caniggia A. Metodologia clinica - VIII edizione, Torino, Minerva Medica, 2002.
- Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Swartz, MH. Text-book of Physical Diagnosis: History and Examination. wb saunders; 2002. Naylor C.D., Phil D. Physical Examination of the Liver. JAMA. 1994 271:1859-1865. doi:10.1001/jama.1994.03510470063036
- Heidelbaugh J.J., Bruderly, M., Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation Am Fam Physician. 2006 74:756-762.
- Green R.M., Flamm S. AGA Technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 2002 123:1367-1384.
- Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. Can Med Assoc J. 2005 172:367-379.
- Storr J.G. The Interpretation of abnormal liver tests. Nutrition. 2008; 24:503.
- Richard G. Barr, et al. Elastography assessment of liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement Radiology: 2015 276: 845-861
- Sjoberg B.P., Menias C.O., Lubner M.G., Mellnick V.M., Pickhardt P.J. Splenomegaly: A Combined Clinical and Radiologic Approach to the Differential Diagnosis. Gastroenterol Clin North A. 2018 47:643-666.
- Allison J., Sunne R., Huntington M. Multifactorial Splenomegaly. S D Med. 2017 70:535-538.