

Fisiopatologia medica

Prof. Merkel

Fisiopatologia clinica del rene

Rene ⇒ elevata perfusione (1/4 della gittata cardiaca): in media, 3-3,5 ml/g/min. Sono i valori più elevati di tutto l'organismo (cuore, encefalo ⇒ 1,2 ml/g/min) ⇒ non è che il rene abbia enormi richieste metaboliche, bensì l'elevata perfusione si spiega col fatto che bisogna mantenere un'adeguata filtrazione glomerulare.

Questi valori sono medi. Ci sono parti del rene ad altissima perfusione e parti a bassissima perfusione.

L'arteria renale si approfonda nell'ilo e dà le arterie interlobari, che alla giunzione cortico-midollare danno le arterie arciformi, che decorrono a 90° lungo la giunzione cortico-midollare e danno quindi a 90° le arterie interlobulari.

I glomeruli sono le zone più perfuse, quindi dove ci sono glomeruli c'è un'alta perfusione (⇒ corticale esterna).

Glomeruli ⇒ maggiormente presenti nella corticale esterna, un po' meno in quella media e ancora meno in quella interna.

L'arteriola afferente si sfocchia nel glomerulo capillare, da cui origina l'arteriola efferente, che si ramifica in capillari che seguono (in prevalenza) il tubulo del glomerulo ⇒ drenano in vene interlobulari ⇒ ... ⇒ vene renali.

I glomeruli sono la parte più perfusa della corticale.

{ Corticale esterna ⇒ 6 ml/g/min
Corticale media ⇒ 4 ml/g/min
Corticale interna ⇒ 1,5 ml/g/min

Nella corticale interna (o iuxta-midollare) ci sono dei glomeruli con un'arteriola efferente che dà origine ai vasa recta. Questi ultimi originano anche direttamente dalle arterie arciformi. I vasa recta sono particolari (esistono solo nel rene): diametro di 50-100 µm, molto lunghi (~ cm), alta resistenza ⇒ bassissima perfusione.

Alcuni vasa recta arrivano alla papilla, altri terminano nella midollare esterna.

I vasa recta assicurano gran parte della perfusione della midollare.

{ Midollare esterna ⇒ 0,5 ml/g/min
Midollare media ⇒ 0,1 ml/g/min
Midollare interna ⇒ 0,01 ml/g/min (⇒ simile a valore tessuti metabolicamente inattivi)

Si tratta di valori bassi, paragonabili a quelli riscontrabili in tessuti metabolicamente inattivi (es., tendini). Ma in realtà qui ci sono le cellule dell'ansa di Henle, che sono metabolicamente attive.

Nella midollare risiedono le anse di Henle \Rightarrow zona iperosmotica della midollare (grazie alla branca ascendente spessa dell'ansa \Rightarrow riassorbimento di Na^+ , ma non di H_2O). Perché si mantenga questo gradiente osmotico, bisogna che la perfusione qui sia molto bassa.

Funzioni del rene:

1. Depurazione di prodotti terminali del catabolismo azotato (urea, acido urico, creatinina, fosfati, solfati, tossici endogeni/esogeni (~ 50% dei farmaci sono idrosolubili e vengono quindi eliminati tramite l'urina; l'altro 50% è liposolubile e viene secreto dal fegato nella bile), ecc.).
2. Regolazione della composizione e del volume del liquido extracellulare.
3. Regolazione dell'equilibrio acido-base.
4. Funzioni endocrine (renina, angiotensina, EPO, prostaglandine, chinine, ...).

Esame fisico delle urine

- Volume \Rightarrow oliguria (< 500 ml/giorno), anuria (0-50 ml/giorno), poliuria (> 2 l/giorno).
- Colore \Rightarrow ematuria, porfirinuria, sideruria, urobilinuria, colorazioni da farmaci o alimenti.
- Odore
- Aspetto \Rightarrow limpidezza o torbidità per presenza di sali che si depositano sul fondo (fosfati, ossalati, urati) o di sostanze organiche (muco, pus, sangue, grassi, renella, calcoli).
- Densità \Rightarrow si valuta mediante:
 1. Peso specifico \Rightarrow indice della capacità del rene di concentrare le urine.
Normalmente: 1001÷1040 g/l.
Istostenuria: 1008÷1010 g/l (grave; incapacità di variare il peso specifico delle urine \Rightarrow cioè di concentrare o diluire le urine)
Ipostenuria: < 1015 g/l (difetto simile, ma meno grave, rispetto all'isostenuria).
 2. Osmolarità \Rightarrow esprime il numero di particelle osmoticamente attive nelle urine.
Normalmente: 30÷1400 mOsm/l.
Isostenuria: 300 mOsm/l.
- pH \Rightarrow normalmente: 4,5÷8. È importante la quantità di valenze acide che sono espulse. Normalmente, si eliminano acidi (pH urinario \downarrow); ma, se si ingerisce HCO_3^- , il pH \uparrow . Principali meccanismi per variare il pH delle urine:
 1. riassorbimento HCO_3^-
 2. ammoniogenesi
 3. secrezione di solfati e fosfati.

Quindi, se c'è insufficienza renale, si accumulano fosfati, solfati, ecc \Rightarrow acidosi metabolica.

Come si regola l'osmolarità urinaria (e quindi plasmatica) e quindi il volume delle urine?
Osmolarità urinaria \Rightarrow regolata al fine di mantenere costante l'osmolarità plasmatica.

<i>Meccanismi che $B U_{osm} =$ meccanismi che $\bar{Y} P_{osm}$, quando P_{osm} tende a B</i>	<i>Meccanismi che $\bar{Y} U_{osm} =$ meccanismi che $B P_{osm}$, quando P_{osm} tende a \bar{Y}</i>
Generazione di acqua libera da soluti	Produzione di urine iperosmotiche
Requisiti: <ul style="list-style-type: none"> • adeguato carico di Na^+ filtrato • adeguato delivery all'ansa (sia di Na^+, che di H_2O) \Rightarrow se no non si può riassorbire tanto Na^+, lasciando tanta H_2O. • adeguato funzionamento della branca ascendente spessa dell'ansa di Henle \Rightarrow è detto "segmento diluente"; è l'unico tratto del nefrone in cui viene riassorbito Na^+, ma non H_2O \Rightarrow generazione H_2O libera da soluti 	Requisiti: <ul style="list-style-type: none"> • secrezione di ADH • ipertonicità dell'interstizio midollare

N.B. = Se vi sono stimoli non osmotici (\Rightarrow volumetrici: scompenso cardiaco, emorragia, ...), ci può essere increzione di ADH e quindi escrezione di urine concentrate, anche se prima le urine erano normali. Si ha iponatriemia.

Esame chimico delle urine

Si verifica la presenza di glucosio, chetoni, bilirubina, urobilinogeno, Hb, nitriti, proteine (\Rightarrow normalmente sono ~ assenti).

Proteinuria

Definizione:

- *Normo-proteinuria* $\Rightarrow < 0,2$ g/giorno (stick negativo)
- *Micro-proteinuria* $\Rightarrow 0,2 \div 0,55$ g/giorno (stick negativo) (danno renale moderato)
- *Macro-proteinuria* $\Rightarrow > 0,55$ g/giorno (stick positivo) (danno renale grave)

La proteinuria fisiologica è costituita da:

- Proteine plasmatiche (60%) \Rightarrow il 40% delle quali è costituito da albumina
- Proteine renali o urogenitali (40%)

Una proteinuria fino a 1 g/giorno è compensata da un \uparrow della sintesi proteica.

3,5 g/giorno \Rightarrow soglia oltre la quale la sintesi proteica non riesce più a compensare la proteinuria \Rightarrow sindrome nefrosica.

Il rene normale e le proteine

Soggetti normali eliminano non più di 480 mg/giorno di proteine, di cui 1/3 è albumina.

Escrezione urinaria di proteine $\Rightarrow 0,01$ mg/min

[proteine]_{plasma} $\Rightarrow 40$ mg/ml

Filtrazione di proteine nel rene $\Rightarrow 2/10^6$ della filtrazione glomerulare

Filtro glomerulare \Rightarrow costituito da:

- Endotelio fenestrato
- Membrana basale
- Epitelio (con pori) della capsula di Bowman

Proteine cariche - \Rightarrow passano con estrema difficoltà, perché lo strato epiteliale della capsula di Bowman è ricoperto di cariche -.

Piccole quantità di proteine filtrate possono venir riassorbite dal tubulo prossimale.

Classificazione fisiopatologica delle proteinurie:

➤ Proteinuria da sovraccarico

Quando c'è un \uparrow dei livelli plasmatici di una proteina che normalmente abbia caratteristiche molecolari che consentano il passaggio transglomerulare. Es., lisozima (pM = 18.000; in alcune leucemie), mioglobina (pM = 17.000; nella rhabdmiolisi), proteinuria da catene leggere (pM = 44.000; nel mieloma).

➤ Proteinuria tubulare

Quando è danneggiato il meccanismo di riassorbimento tubulare delle piccole proteine filtrate. Es., secrezione urinaria di β_2 -microglobulina nel danno tubulare da intossicazione da metalli pesanti.

➤ Proteinuria glomerulare

2 sottotipi:

- *Selettive*
- *Non selettive* \Rightarrow più gravi

Quando c'è un \uparrow della permeabilità glomerulare alle proteine.

Proteinurie selettive \Rightarrow \uparrow di permeabilità è dovuto a perdita delle cariche elettriche - sulle membrane dei podociti delle cellule epiteliali \Rightarrow perdita soprattutto di albumina. Queste condizioni sono meno gravi delle seguenti (rispondono meglio alla terapia); compaiono soprattutto nei bambini.

Proteinurie non selettive \Rightarrow \uparrow di permeabilità è dovuto ad alterazioni strutturali con perdita dell'integrità della membrana basale o dei podociti. Queste condizioni sono più gravi e tendono a peggiorare; sono causate da infiammazione \Rightarrow portano a insufficienza renale cronica per distruzione dei glomeruli; spesso sono associate a glomerulonefriti.

I due tipi di alterazioni possono coesistere.

Quando la proteinuria supera i 3,5 g/giorno, di regola compare una sindrome nefrosica.

Sindrome nefrosica

Qualunque situazione in cui la perdita di proteine porta a un abbassamento delle proteine circolanti.

È caratterizzata da:

- Proteinuria, ipoalbuminemia
- Edemi e versamenti nelle cavità sierose (ma anche nelle gambe, nelle palpebre, ecc.) \Rightarrow a causa della \downarrow pressione osmotica del sangue dovuta a ipoalbuminemia.

- Iperlipemia ⇒ accumulo di grassi nel sangue.

Iperlipemia ⇒ c'è un ↑ del colesterolo sotto forma di VLDL, IDL, LDL ⇒ aterogene. Le HDL sono ↓.

I meccanismi sono multifattoriali e solo in parte compresi.

Vi è un' aumentata sintesi epatica di apo-lipoproteine, consensuale all'aumentata sintesi di tutte le proteine da parte del fegato (⇒ perché, a causa dell'ipoalbuminemia, il fegato cerca di ripristinarla, facendo ↑ la sintesi di tutte le proteine epatiche).

Vi è un diminuito catabolismo delle lipoproteine ad opera della lipoprotein-lipasi, per perdita urinaria degli attivatori della stessa.

Insufficienza renale acuta (IRA)

Sindrome clinica caratterizzata dall'improvvisa (dura da alcune ore a 1-2 giorni) incapacità del rene di svolgere le sue funzioni omeostatiche.

Si caratterizza per la presenza di iperazotemia (↑ urea), acidosi metabolica, ipercreatininemia (⇒ accumulo delle scorie che il rene dovrebbe eliminare), e, almeno nel 60% dei casi, oliguria (riduzione della diuresi a meno di 400 ml/die).

Si differenzia dall'insufficienza renale cronica per la durata (⇒ ore/giorni contro mesi/anni).

Cause di IRA:

- Prerenali
 - Ridotta perfusione renale (emorragia, disidratazione, shock, scompenso cardiaco, ipotensione prolungata, ecc.)
- Renali
 - Danno vascolare: occlusione delle arterie renali
 - Danno glomerulare: glomerulonefrite acuta
 - Danno tubulare e/o interstiziale: pielonefrite, sostanze nefrotossiche, ischemia prolungata
- Post-renali
 - Ostruzione completa delle vie escrettrici (ipertrofia prostatica, calcoli, tumori, ecc.)

{ Insufficienza renale funzionale ⇒ ↓ VFG, ma perfusione renale sufficiente: viene meno la funzione del rene, che però sopravvive.
Insufficienza renale totale ⇒ ↓ VFG + insufficiente perfusione renale ⇒ ischemia ⇒ danno al rene.

Necrosi tubulare acuta (NTA)

Danno acuto dell'epitelio tubulare, di origine nefrotossica o ischemica.

Nefrotossine:

- Farmaci: aminoglicosidi, sulfamidi
- Mezzi di contrasto iodati endovenosi (per RX)
- Solventi organici (glicole etilenico, CCl₄)
- Metalli pesanti (mercurio, arsenico, tallio)

- Mioglobina, emoglobina \Rightarrow se c'è una lesione muscolare o un'eccessiva emolisi (che satura tutta l'aptoglobina disponibile)

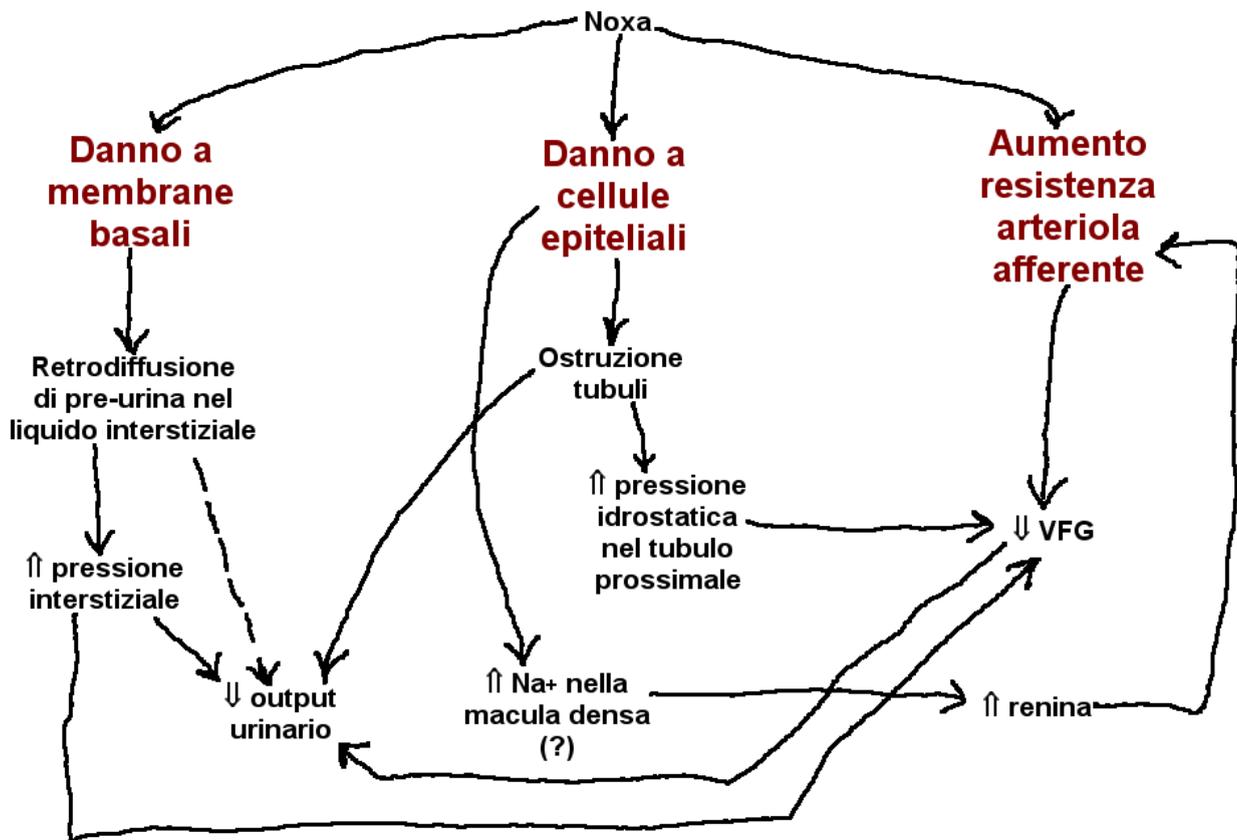
Ischemia renale \Rightarrow se prolungata o associata a fattori aggravanti.

Nella NTA ischemica:

- Necrosi nel tratto ascendente spesso (perché è ricco di mitocondri) dell'ansa di Henle (ad andare in necrosi sono innanzitutto le zone poco perfuse (midollare)), ma anche in modo sparso in tutto il nefrone.
- Interruzione delle membrane basali con contatto tra lume del tubulo e interstizio \Rightarrow il fluido tubulare va nell'interstizio \Rightarrow ritorno nel circolo ematico sistemico \Rightarrow lavoro inutile.
- Lume tubulare ostruito da detriti cellulari.

Nella NTA nefrotossica:

- Necrosi prevalentemente nel tubulo prossimale \Rightarrow perché la sostanza nefrotossica è captata prima e in maggior quantità dal tubulo prossimale.
- Il danno alle membrane basali è meno evidente.
- Il lume tubulare è ostruito da detriti cellulari.
- Edema ed essudazione di leucociti nell'interstizio.



NTA - Meccanismi fisiopatologici che portano ad oliguria:

- \uparrow resistenza nelle arteriole afferenti ai glomeruli con conseguente \downarrow della pressione di filtrazione glomerulare.

- Ostruzione intratubulare.
- Perdita di fluido nell'interstizio.

NTA - Decorso:

1. Fase iniziale (~ 20 giorni)
2. Fase oligurica (~ 2 giorni)
3. Fase poliurica (~ 1 settimana)
4. Fase di guarigione (rimpiazzo cellule morte, disostruzione di lume tubulare, ...)

Ma le nuove cellule che si formano sono immature, non funzionano bene come quelle che hanno sostituito (prima che morissero) ⇒ poliuria.

Si ha inizialmente poliuria anche per gli alti carichi osmotici (urea). Dopo pochi giorni la situazione si normalizza definitivamente.

Caratteristiche dell'IRA di origine pre-renale (⇒ IRA funzionale) e della NTA (⇒ IRA totale):

IRA pre-renale:

Uosm > 600 mOSM/Kg	}	Urine concentrate
U/P creatinina > 10 (spesso > 20)		
PS urinario = 1025÷1035		

NTA:

Uosm = 300-400 mOSM/Kg	}	Urine diluite ⇒ simili al plasma
U/P creatinina = 5-10		
PS urinario = 1010÷1012 (isostenuria)		

Diuresi osmotica - Meccanismi fisiopatologici:

1. Nell'ultrafiltrato vi sono soluti non riassorbibili osmoticamente attivi (es., mannitolo).
2. Nel tubulo prossimale ↑ [mannitolo], e questo si oppone al riassorbimento di Na⁺ e H₂O.
3. ↑ il flusso di pre-urina nell'ansa di Henle e la sua velocità di flusso.
4. Una minor quantità di Na⁺ viene trasportata dalla branca ascendente dell'ansa di Henle e l'interstizio midollare diventa meno ipertonico.
5.
 - a. Si riduce la capacità di concentrazione
 - b. L'urina che entra nel tubulo distale è meno ipotonica e quindi diminuisce la capacità di diluizione.

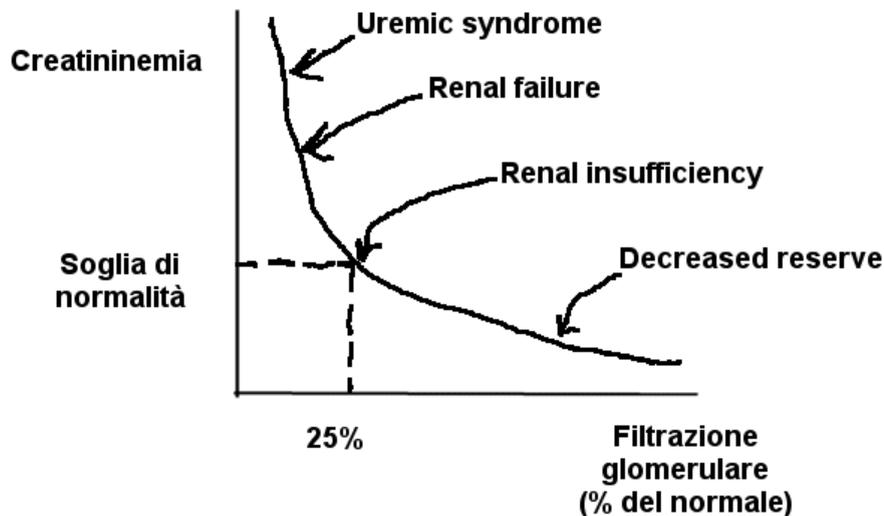
Insufficienza renale cronica (IRC)

Progressivo peggioramento della funzione renale con raggiungimento alla fine della completa assenza di funzione del rene.

Decorso ⇒ 1,5÷60 anni

Ci sono forme ereditarie, che si manifestano a 40-50 anni circa (es., rene policistico), pur essendo insorte con la nascita.

Finché la funzione renale non si è ridotta di $\frac{3}{4}$, la creatininemia è ~ normale.



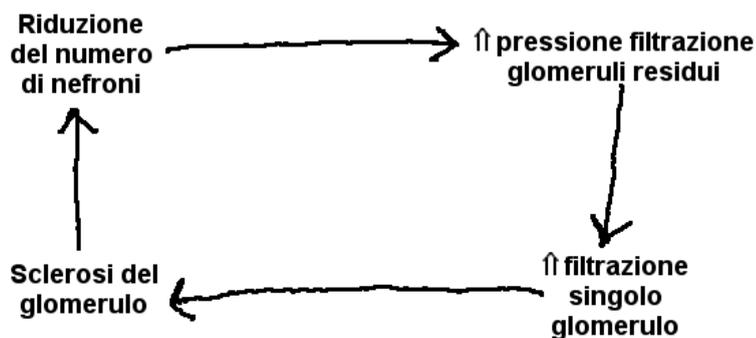
Sindrome uremica \Rightarrow comparsa di danni in tutti gli organi per diffusione di urati in circolo.

Cause principali di IRC:

- Malattie glomerulari
 - Primitive (glomerulonefriti \Rightarrow alcune forme danno IRC in 1,5 anni)
 - Associate a malattie sistemiche (diabete, amiloidosi, ...)
- Malattie renali ereditarie (es., rene policistico) \Rightarrow 40-50 anni per dare IRC
- Ipertensione
- Uropatia ostruttiva \Rightarrow ostruzione cronica delle vie escrettrici (calcolosi., ...)
- Infezioni
- Nefrite interstiziale

Meccanismi responsabili della progressione del danno renale:

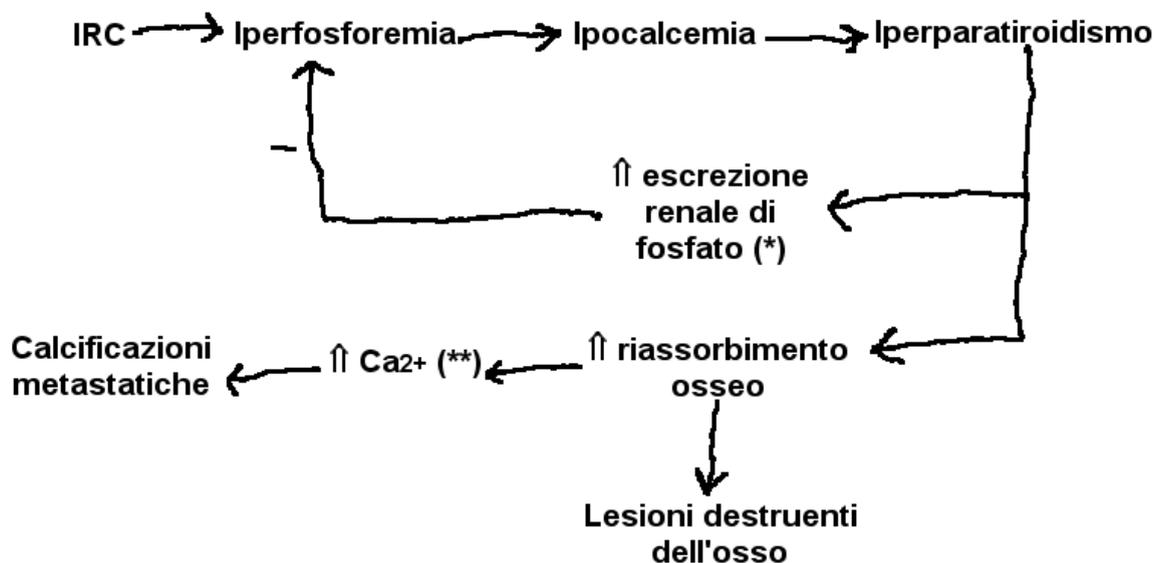
Una volta instaurata un'IRC, anche se si toglie la causa, l'IRC continua e si aggrava comunque, in tempi e con modalità prevedibili.



Conseguenze dell'IRC - Disturbi idroelettrolitici:

- Isostenuria \Rightarrow incapacità di diluire e concentrare le urine. Per VFG di 10-15 ml/min, il rene elimina ~ 2 l di urine iso-osmotiche (300 mOSM/Kg) contenenti ~ 70 mEQ/l di Na^+ e ~ 30 mEQ/l di K^+ . Ciò consente di mantenere l'equilibrio con una dieta regolare (es., italiana).
- Se \uparrow il Na^+ nella dieta o diminuisce l'introito di H_2O , compare ipernatriemia, se \downarrow il Na^+ nella dieta o aumenta l'introito di H_2O , compare iponatriemia.
- Iperpotassiemia compare specie se si \uparrow l'introduzione di K^+ o se vi è acidosi acuta.
- Acidosi metabolica (incapacità di eliminare acidi (acidità titolabile), ammoniogenesi, recupero di HCO_3^-).
- Iperfosforemia per incapacità del rene di eliminare i fosfati.
- Ipopocalcemia per mantenere il prodotto di solubilità calcio/fosfati.

L'ipopocalcemia, nell'IRC, porta a osteodistrofia uremica \Rightarrow possibili meccanismi:



* \Rightarrow Ma, siccome la funzionalità renale è compromessa, l' \uparrow dell'escrezione renale di fosfato è scarso. Piuttosto, si verifica un \uparrow del Ca^{2+} .

** \Rightarrow Siccome anche il fosfato è \uparrow , si viola (supera) il prodotto di solubilità \Rightarrow precipitazione di fosfato di calcio (calcificazioni metastatiche), in primis in zone a pH basso \Rightarrow poco perfuse: tendini, connettivo, tessuti molli, ecc.

Altre conseguenze dell'IRC:

- Anemia normocitica normocromica (\Leftrightarrow iporigenerativa): carenza di EPO, \downarrow vita media dei GR. È dovuta ad accumulo di tossine uremiche.
- Disordini della coagulazione: trombocitopenia, \downarrow aggregabilità piastrinica. Sono causati dall'accumulo di tossine uremiche.
- Sierositi \Rightarrow infiltrati pleurici o pericardici ricchi di linfociti e plasmacellule, che portano a essudazione nelle cavità suddette.
- Encefalopatia e neuropatia periferica
- Osteodistrofia uremica \Rightarrow per iper-paratiroidismo.

Stadi dell'IRC:

1. *Decreased renale reserve*: omeostasi mantenuta, no sintomi, riserva funzionale ridotta, funzionalità renale: 100-40% del normale.
2. *Renal insufficiency* ⇒ compensata: ↓ capacità di mantenere l'omeostasi, lieve iperazotemia e anemia, peggioramento della capacità di concentrare/diluire le urine (ipostenuria), funzionalità renale: 40-15% del normale.
3. *Renal failure* ⇒ non compensata: severa iperazotemia e anemia, isostenuria, disordini idroelettrolitici, funzionalità renale: 15-5% del normale.
4. *Uremic syndrome*: uremia terminale: perdita completa dell'omeostasi, sintomi in più distretti (trombocitopenia, anemia, osteodistrofia uremica, ecc.), funzionalità renale: < 5% del normale.

Sintomi dell'uremia:

- Respiratori
- Cardiovascolari
- Neurologici
- Ematologici
- Dermatologici
- Oculari
- Metabolici
- Gastro-intestinali
- Endocrini
- Riproduttivi

Fisiopatologia clinica del fegato

Principali funzioni elementari dell'epatocita:

- *Omeostasi glucidica*
 - Glicogenosintesi
 - Glicogenolisi
 - Gluconeogenesi
- *Omeostasi protidica*
 - Sintesi albumina
 - Sintesi di fattori della coagulazione
 - Sintesi di lipoproteine
 - Sintesi di altre proteine
- *Omeostasi lipidica*
 - Sintesi del colesterolo
 - Sintesi di trigliceridi
 - Sintesi e ricircolo degli acidi biliari
- *Metabolismo ormonale*
 - Rimozione degli ormoni steroidei
 - Sintesi di proteine vettrici
- *Funzione detossificante*

- Rimozione della bilirubina
- Rimozione della $\text{NH}_3 \Rightarrow$ sintesi dell'urea
- Rimozione di farmaci e altri xenobiotici

Il fegato è posto in un punto strategico della circolazione (\Rightarrow Galeno: "Epar fons omnium venarum" \Rightarrow si pensava che il sangue fosse mosso dal fegato).

In caso di insufficienza epatica, quindi, si avrà compromissione di:

- Omeostasi glucidica \Rightarrow fase terminale della malattia
- Omeostasi protidica \Rightarrow fase intermedia (es., bassi livelli di fattori della coagulazione)
- Omeostasi lipidica \Rightarrow fase iniziale \Rightarrow quindi, spesso (es., bassi livelli di colesterolo, alterazione del ricircolo degli acidi biliari).
- Metabolismo ormonale \Rightarrow fase intermedia (es., ginecomastia nel cirrotico, dovuta a \downarrow della rimozione degli estrogeni prodotti dalla corticale del surrene)
- Funzione detossificante \Rightarrow fase iniziale \Rightarrow è un sintomo quasi costante dell'insufficienza epatica. Es., se si somministra una dose normale di sonnifero a un paziente con insufficienza epatica, dorme non per ~ 8 h, bensì per ~ 80 h; alterazione della rimozione della bilirubina (\Rightarrow ittero).

Principali test di funzionalità epatica:

- Fosfatasi alcalina
- Transaminasi (ala-aminotrasferasi e asp-aminotrasferasi) (*)
- γ -glutamilttrasferasi (*)
- Bilirubina totale e frazionata
- Proteinemia (albuminemia, γ -globulinemia)
- Fibrinogeno
- Tempo di protrombina
- Bilirubinuria
- Urobilinuria

* \Rightarrow sono anche test di integrità epatica \Rightarrow ci dicono se gli epatociti sono danneggiati o no.

Albumina

Proteina a singola catena polipeptidica, del PM di 66 kDa, priva di carboidrati, ricca di residui aminoacidici ionizzati (carichi - \Rightarrow importante per impedirne la filtrazione renale) (asp, glu).

È prodotta solo dal fegato. Ne vengono sintetizzati 12-25 g/giorno. La sintesi è regolata dalla pressione oncotica in prossimità del sito di sintesi, dallo stato di nutrizione e da ormoni (cortisolo, GH, ormoni tiroidei \Rightarrow stimolano la sintesi di albumina).

Viene secreta nello spazio di Disse e passa in circolo, da dove diffonde in parte nello spazio extra-vascolare (velocità: 6% per h). Il compartimento extra-vascolare all'equilibrio contiene il 60% del patrimonio corporeo di albumina, peraltro a concentrazione molto più bassa di quella del compartimento plasmatico.

Le sedi del catabolismo dell'albumina sono varie: rene, intestino (\Rightarrow per la maggior parte), fegato.

Albuminemia

Fattori che ↓ i livelli plasmatici di albumina:

- ↓ sintesi:
 - ↓ capacità sintetica da parte del fegato
 - Peggioramento dello stato di nutrizione
 - ↓ sintesi per contemporaneo ↑ sintesi di proteine di fase acuta (fibrinogeno, aptoglobina, α_1 -antitripsina), dovuto a infezione acuta.
 - Marcata iper- γ -globulinemia (?)
- ↑ distribuzione nello spazio extra-vascolare:
 - ↑ permeabilità vascolare (ustioni, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome ⇒ provoca edema polmonare non cardiogeno), ...)
- ↑ escrezione:
 - renale ⇒ sindromi nefrosiche
 - intestinale ⇒ enteropatie proteino-disperdenti (intestino molto impermeabile all'albumina ⇒ viene persa con le feci)

Significato clinico degli enzimi epatici

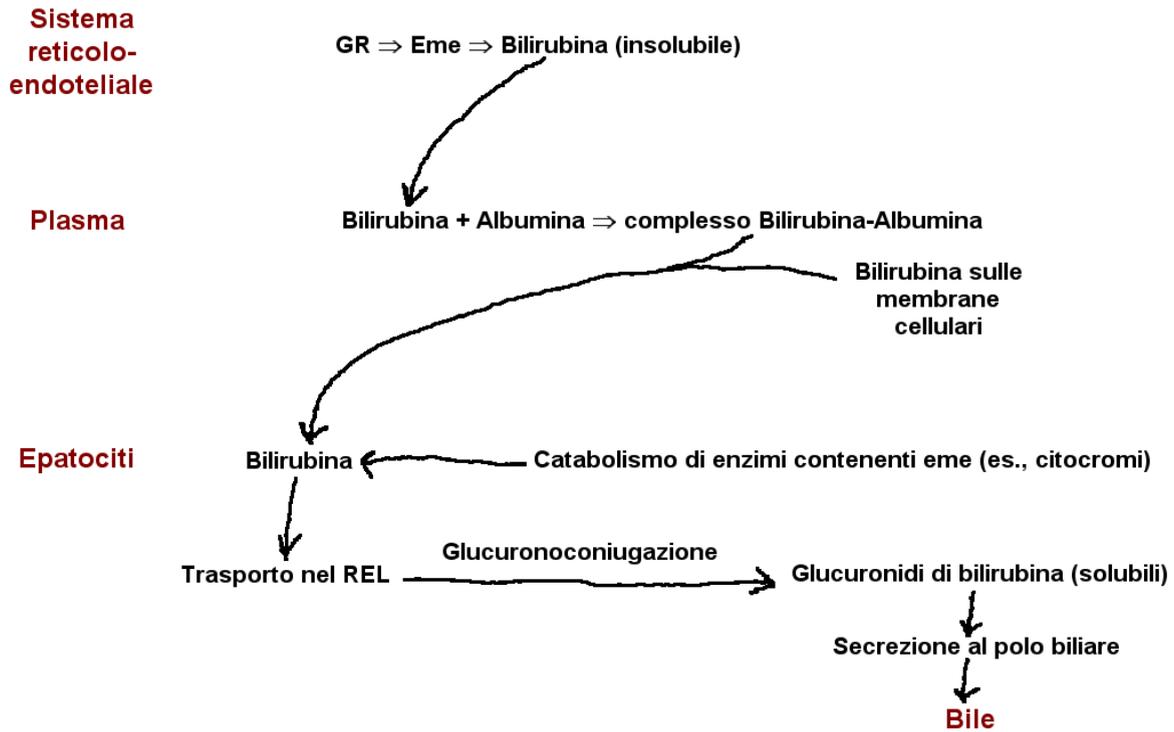
Fosfatasi alcalina ⇒ la fosfatasi alcalina circolante è in parte di provenienza ossea ed in parte di provenienza epatica (isoenzimi). Talvolta, aumenta per aumento della frazione ossea (lesioni ossee), ma nella maggior parte dei casi aumenta per aumento del rilascio nel sangue quando è resa difficile la secrezione al polo biliare (colestasi).

Asp-aminotrasferasi (AST o GOT (Glutammico-Ossalacetico-Transaminasi)) ⇒ enzima mitocondriale presente anche nel cuore, nel muscolo e nel rene. Aumenta nel siero ogni volta che vi è una distruzione acuta delle cellule contenenti l'enzima, che lo rilasciano nell'interstizio e quindi nel sangue. L'AST, quindi, ↑ nel danno muscolare, nell'infarto miocardico, nell'NTA, nell'insufficienza epatica, ecc.

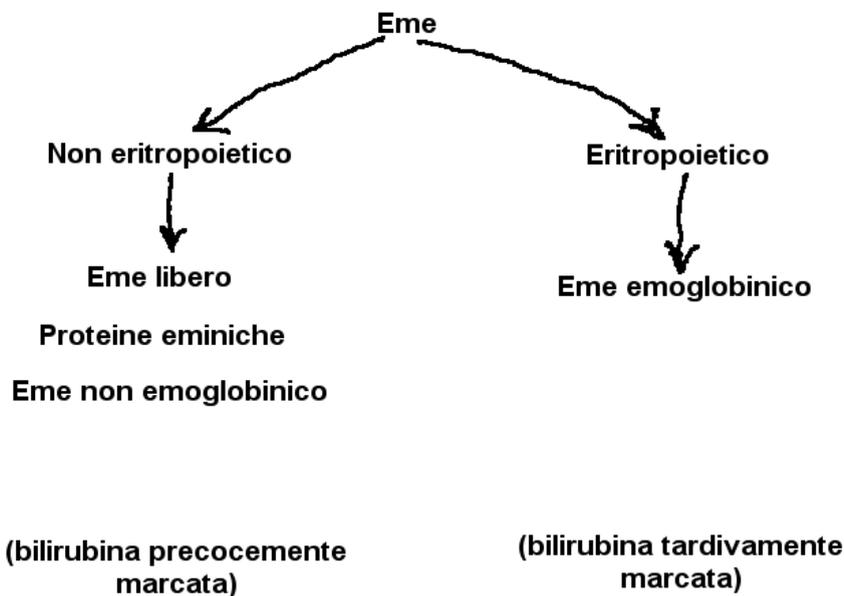
Ala-aminotrasferasi (ALT o GPT (Glutammico-Piruvico-Transaminasi)) ⇒ enzima citosolico presente nel fegato e in piccole quantità anche nel rene, nel cuore e nel muscolo. Un suo ↑ nel siero è quindi un indicatore più specifico di necrosi epatocitaria. Es., nell'infarto miocardico: ↑ AST, ma ALT normale; nell'insufficienza epatica: ↑ AST e ↑ ALT.

γ -glutamilttrasferasi (GGT) ⇒ enzima microsomiale presente in gran quantità nel fegato, ma anche nel rene. L'enzima è soggetto a induzione (da alcol, fumo, alcuni farmaci (es., barbiturici)) e i suoi livelli circolanti sono espressione sia del rilascio dalle cellule, sia del patrimonio enzimatico contenuto in esse. Fisiologicamente, è escreta per via biliare, e quindi un suo ↑ è espressione di colestasi, o di necrosi epatica, o di induzione enzimatica, o di un insieme di questi tre fattori.

Biosintesi della bilirubina



Formazione della bilirubina



Classificazione fisiopatologica degli itteri:

- A. Da iperproduzione di bilirubina (⇒ ↑ bilirubina non coniugata ⇒ feci scure):
- Emolisi
 - Eritropoiesi inefficace
 - Iperproduzione epatica di bilirubina ⇒ raro

B. Da alterato metabolismo epatico della bilirubina:◊ Congeniti:

- Sindrome di Crigler-Najar I e II ⇒ difetto di coniugazione
- Sindrome di Gilbert ⇒ difetto di captazione
- Ittero fisiologico dei prematuri ⇒ difetto di coniugazione
- Sindrome di Dubin-Johnson ⇒ difetto di escrezione
- Sindrome di Rotor ⇒ difetto di escrezione

◊ Acquisiti (⇒ epatopatie acute e croniche, farmaci):

- Difetti di captazione
- Difetti di coniugazione
- Difetti di escrezione

C. Da ostacolato deflusso della bilirubina:

- Colestasi intra-epatica
- Colestasi extra-epatica

{ Sindrome di Crigler-Najar I ⇒ forma omozigote (autosomica recessiva) ⇒ totale assenza dell'enzima ⇒ più grave
 { Sindrome di Crigler-Najar II ⇒ forma eterozigote (autosomica dominante) ⇒ parziale assenza dell'enzima ⇒ più lieve
Sindrome di Crigler-Najar ⇒ è dovuta a una carenza di UDP-glucuroniltrasferasi. Si ha ↑ bilirubina indiretta, perché essa non può venir coniugata. La bilirubina si accumula nei tessuti, soprattutto nel SNC (presso i gangli della base ⇒ spasticità).

Sindrome di Gilbert ⇒ difetto di coniugazione della bilirubina ⇒ ittero lieve: non è una malattia vera e propria, bensì un'anomalia. È molto frequente (5% della popolazione italiana). La coniugazione della bilirubina è ridotta: la bilirubina indiretta è 1,5 mg/100 ml sangue, invece che 1 mg/100 ml sangue (valore normale) ⇒ bilirubina indiretta un po' ↑. Si manifesta soprattutto a digiuno. Probabilmente è una condizione comune a più anomalie genetiche: difetti a carico dell'UDP-glucuroniltrasferasi, del carrier di membrana della bilirubina, ecc.

Ittero fisiologico dei prematuri ⇒ i neonati hanno una transitoria ↓ capacità di coniugare la bilirubina: l'attività della UDP-glucuroniltrasferasi è ridotta per 2-3 giorni dopo la nascita; poi questa condizione si risolve. Questo problema è particolarmente acuito nei prematuri, in cui la bilirubina si deposita nei gangli della base ⇒ grave. Oggi, questi bambini sono curati coi raggi UV ⇒ nella cute la bilirubina isomerizza (modificazione della conformazione sterica della bilirubina) ⇒ diventa più solubile ⇒ escrezione renale.

Il fegato come organo vascolare

- Vena porta
- Sinusoidi epatici
- Vene sovraepatiche

Il fegato riceve una vascolarizzazione duplice:

- Arteria epatica
- Vena porta

Ci sono dei capillari specializzati, i sinusoidi epatici.
Le vene sovraepatiche drenano il sangue refluo dal fegato.

La vena porta è formata dalla confluenza - al di sopra della testa del pancreas - di:

- Vena splenica ⇒ milza
- Vena mesenterica superiore ⇒ tenue, colon di dx.
- Vena mesenterica inferiore ⇒ colon di sx; si getta nella vena splenica.

La vena porta riceve le vene gastriche dx (o vena pilorica ⇒ parte pilorica dello stomaco) e sx (o coronaria stomacica ⇒ piccola curvatura).
Quindi, la vena porta si divide in un ramo dx e in un ramo sx.

Resistenza sinusoidale

Normalmente:

P in vena porta = 7 mmHg

P in vene sovraepatiche = 3 mmHg

Flusso epatico = 1,2 l/min

R sinusoidale = 3,3 mmHg/l/min (per confronto, R capillari glomerulari del rene: 60 mmHg/l/min)

In caso di cirrosi (⇒ ipertensione portale):

P in vena porta = 30 mmHg

P in vene sovraepatiche = 3 mmHg

Flusso epatico = 1,5 l/min

R sinusoidale = 18 mmHg/l/min

Sinusoidi ⇒ capillari ampiamente fenestrati ⇒ l'albumina passa nell'interstizio (infatti lo spazio interstiziale epatico (di Disse) è liberamente permeabile all'albumina).

La resistenza sinusoidale è bassissima ⇒ se ↑ ⇒ patologia.

Nelle loro pareti sono presenti, oltre alle cellule endoteliali, anche cellule di Kupffer (macrofagi).

Perché il fegato funzioni bene dal punto di vista sinusoidale, bisogna che la resistenza sinusoidale sia molto bassa.

Meccanismi patogenetici responsabili di ipertensione portale:

Pressione = Flusso · Volume

| La pressione può ↑ per:

- ↑ resistenze all'efflusso
- ↑ afflusso splanchnico di sangue

Quindi, **l'ipertensione portale è dovuta a:**

- **↑ resistenza**

- \dot{Y} flusso

\dot{Y} resistenza

- Intraepatica
- Portale o mesenterica
- Nei circoli collaterali
- ✓ Meccanismi strutturali
- ✓ Meccanismi vascolari attivi (vasocostrizione)

Meccanismi strutturali che portano a un' \uparrow resistenza vascolare intraepatica:

- Fibrosi nello spazio di Disse e nel lume sinusoidale
- \downarrow lume dei sinusoidi
- Epatociti danneggiati
- Strati di epatociti in rigenerazione
- Perdita fenestrature \Rightarrow peggioramento degli scambi metabolici
- \downarrow numero di sinusoidi (per fibrosi di parti del fegato)

La conseguenza comune a questi eventi è la \downarrow area di sezione del letto vascolare epatico
 \Rightarrow \uparrow resistenza intraepatica.

$\left\{ \begin{array}{l} \uparrow \text{ resistenza per meccanismi strutturali} \Rightarrow \text{difficilmente contrastabile} \\ \uparrow \text{ resistenza per meccanismi vascolari attivi (vasocostrizione)} \Rightarrow \text{più facilmente} \\ \text{contrastabile} (\Rightarrow \text{vasodilatazione}) \end{array} \right.$

Usando vasodilatatori in cirrotici, la resistenza \downarrow di più che in soggetti normali (es., nitroprussiato, papaverina, isoproterenolo).

Fattori che modificano la resistenza intraepatica nell'ipertensione portale:

- Nervosi e paracrini:
 - Stimolazione α -adrenergica
 - Stimolazione β_2 -adrenergica
 - Stimolazione S_2 -serotoninergica
 - Endoteline e NO

Bersagli:

- Cellule endoteliali, stellate, di Kupffer
- Cellule muscolari lisce delle venule portali ed epatiche.

\dot{Y} flusso

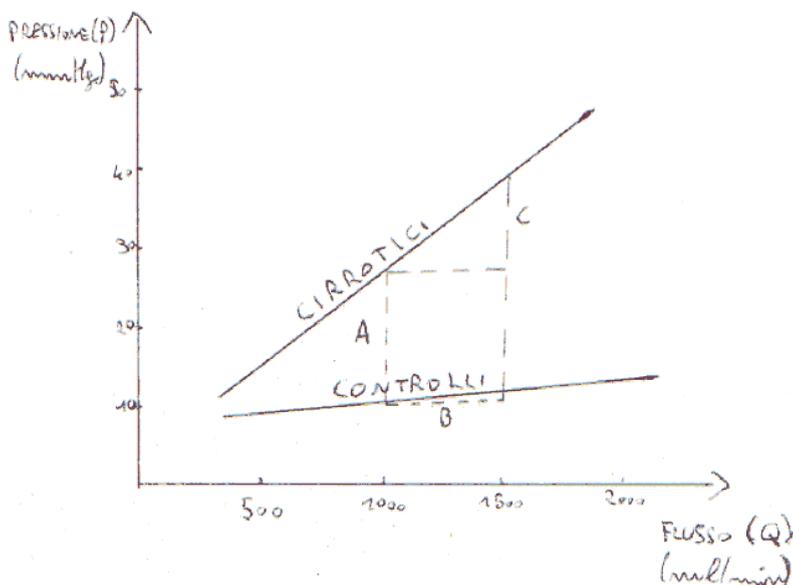
- Vasodilatazione splancnica (soprattutto) e sistemica \Rightarrow meccanismo più importante
- Ritenzione renale di Na^+
- \uparrow volume ematico
- Stato circolatorio iperdinamico: \uparrow flusso, \downarrow resistenza.

Vasodilatazione splancnica con \uparrow flusso epatico:

\uparrow livelli nella circolazione sistemica di vasodilatatori, a causa di \uparrow produzione o \downarrow catabolismo epatico:

- Glucagone \Rightarrow di solito, il suo effetto vasodilatatore è mascherato dal fatto che il fegato lo capta ~ tutto.
- NO
- Acidi biliari
- Adenosina
- Prostaglandine
- Peptidi gastro-intestinali
- Neuropeptidi
- Ammoniaca
- Endotossine
- α -CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)

Relazione tra flusso portale e pressione portale:



Nei controlli, se $\uparrow Q$, $P \uparrow$ di poco.

Nei cirrotici, invece, $> \text{è l}'\uparrow Q$, $> \text{è l}'\uparrow P$.

A \Rightarrow a parità di Q, c'è una P molto $>$ nei cirrotici.

B \Rightarrow per \uparrow di Q abbastanza marcati, nei controlli, P \uparrow di poco.

C \Rightarrow nel cirrotico, per questo Q, P \uparrow di molto, per la componente di prima (A) + quella di adesso (C).

Principali cause di ipertensione portale:

- Da prevalente \dot{Y} R all'efflusso:
 - I. p. pre-epatica:
 - Trombosi o compressione ab estrinseco della vena porta o di una delle sue radici.
 - I. p. intra-epatica:
 - Pre-sinusoidale \Rightarrow schistosomiasi, fibrosi epatica, i. p. idiopatica, cirrosi epatica post-epatitica e biliare (in parte).
 - Sinusoidale (o post-sinusoidale) \Rightarrow cirrosi epatica alcolica, cirrosi epatica post-epatitica o biliare (in parte).
 - I. p. post-epatica:
 - Trombosi o compressione ab estrinseco delle vene sovraepatiche o della vena cava inferiore al di sopra dello sbocco delle vene sovraepatiche.
 - Scopenso cardiaco dx, pericardite costrittiva, malattia tricuspide \Rightarrow problemi al cuore che provocano \uparrow PVC \Rightarrow di riflesso \uparrow P nelle

vene sovraepatiche e quindi nei sinusoidi epatici e nella vena porta. Ma in senso stretto queste non andrebbero considerate i. p. propriamente dette, perché non inducono la formazione di circoli collaterali (visto che non c'è una zona ad alta pressione e una a bassa pressione; in questo caso, tutto l'organismo ha la stessa (più alta del normale) pressione).

- **Da prevalente \dot{Y} Q (afflusso):**
 - Da lesioni vascolari \Rightarrow fistole artero-venose, angiomi splenici.
 - Da \uparrow flusso splancnico \Rightarrow mastocitosi sistemica, emopatie sistemiche con splenomegalia, splenomegalie tropicali (se \uparrow volume della milza, \uparrow flusso, perché la milza è molto perfusa, e quindi \uparrow la quantità di sangue che arriva al fegato).

N.B. = L'iperafflusso crea i. p. se - anche di poco - sono \uparrow anche le resistenze.

Conseguenze dell'ipertensione portale

- Circoli collaterali:
 - Varici esofagee
 - Encefalopatia epatica
- Splenomegalia:
 - Ipersplenismo
- Vasodilatazione, ritenzione di Na^+ e H_2O :
 - Ascite \Rightarrow sintomo più evidente
 - Sindrome epato-renale

La splenomegalia è dovuta alla stasi attraverso la vena splenica, ma anche a iperplasia (sia di tessuto fibroso, che di cellule reticolo-endoteliali).

Ipersplenismo \Rightarrow eccessiva attività della milza \Rightarrow \uparrow emocateresi \Rightarrow anemia (lieve), leucopenia (soprattutto), trombocitopenia (non troppo grave).

Cirrosi epatica

È causa di ipertensione portale.

È un processo diffuso caratterizzato da fibrosi e da trasformazione della normale architettura del fegato in noduli strutturalmente anormali, che mancano di una normale organizzazione lobulare.

Si formano perciò circoli collaterali:

- Spleno-renali
- Emorroidari
- Gastro-esofagei \Rightarrow i più pericolosi: danno varici gastro-esofagee, che possono rompersi \Rightarrow principale causa di morte per i cirrotici.
- Di Retzius
- ...

La proporzione tra i vari circoli collaterali sviluppati varia da caso a caso.

Vena gastrica sx (coronaria stomacica) \Rightarrow in caso di i. p., il flusso ematico al suo interno si può invertire \Rightarrow il sangue risale nel plesso venoso peri-esofageo (ciò è favorito dalla bassa pressione endotoracica) \Rightarrow il sangue ritorna poi al cuore con la vena azygos \Rightarrow vena cava superiore \Rightarrow atrio dx.

Il problema è che l'esofago è un viscere cavo e il plesso peri-esofageo (\Rightarrow avventizia) è in comunicazione con le vene che decorrono nelle tonache muscolare e mucosa \Rightarrow queste ultime, perciò, si dilatano e diventano vene varicose. Il punto più critico sono i 5 cm tra esofago e stomaco, dove ci sono più vene di collegamento tra il plesso peri-esofageo e le vene della mucosa.

I sintomi si hanno solo quando le varici si rompono \Rightarrow ematemesi (vomito di sangue rosso) e melena (feci con sangue digerito).

Il trattamento è difficile: il 25% dei pazienti muore. 1/3 dei morti per cirrosi \Rightarrow dovuto a varici esofagee (un'altra parte delle morti la si ha per insufficienza epatica).

Tensione della parete delle varici esofagee:

Tensione = $(P \text{ transmurale} \cdot \text{raggio}) / \text{spessore della parete della varice}$

Oggi si ritiene che le varici scoppino per l'eccessiva tensione delle loro pareti.

T \uparrow quando \uparrow P transmurale (per \uparrow P portale), \uparrow raggio (\Rightarrow varici grandi), \downarrow spessore (varici sottili).

Ascite

Raccolta di liquido nella cavità peritoneale.

Il liquido può avere le caratteristiche di trasudato, di essudato o - più spesso - intermedio.

Si formano circoli collaterali vena cava superiore - vena cava inferiore, per compressione della vena cava inferiore dovuta a tutto il liquido ascitico. Così il sangue dagli arti inferiori è scaricato tramite il sistema che drena gli arti superiori.

Causa dell'ascite \Rightarrow squilibrio delle forze di Starling:

	P idrostatica	P colloid-osmotica	Differenza
Capillari sistemici	32÷22	-25	+7÷-3
Sinusoidi epatici	5÷4	-3	+2÷+1
Sinusoidi epatici nell'ipertensione portale	25÷22	-3	+22÷+19

La P idrostatica nei sinusoidi epatici è \downarrow , perché le resistenze sono \downarrow .

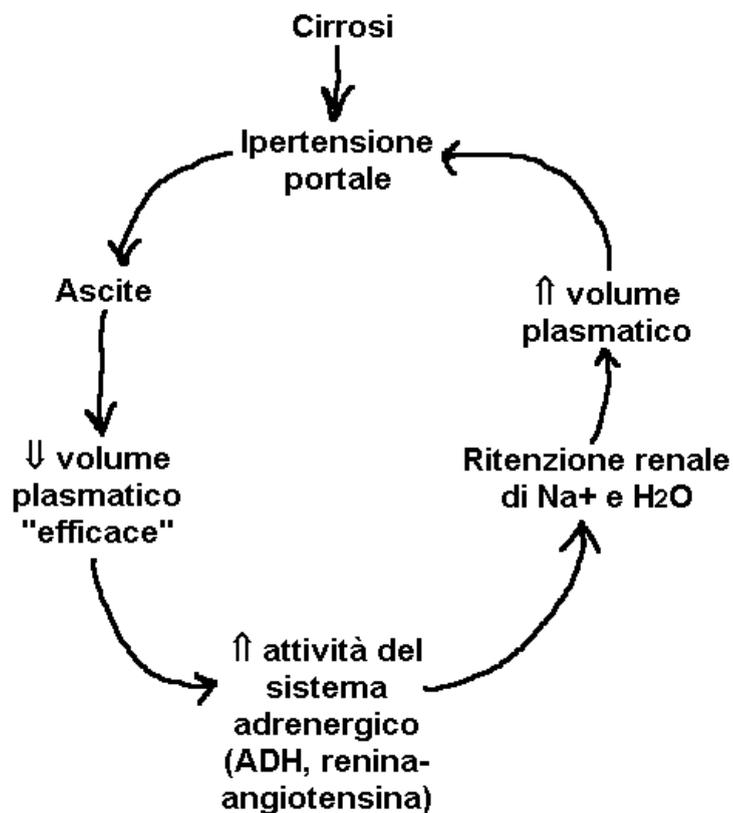
Nei sinusoidi epatici, P colloid-osmotica è molto $<$ rispetto a quella dei capillari sistemici, perché l'intestizio del fegato è molto ricco di albumina e, quindi, c'è poca differenza col sangue sinusoidale (la P colloid-osmotica è dovuta soprattutto all'albumina).

Nel fegato il flusso linfatico può \uparrow di molto, qualora si verifichi ipertensione portale, in modo da compensare l' \uparrow flusso di liquido. Il compenso però ha un limite, oltrepassato il quale si ha versamento di liquido in cavità peritoneale \Rightarrow ascite.

Determinanti dell'ascite nella cirrosi epatica:

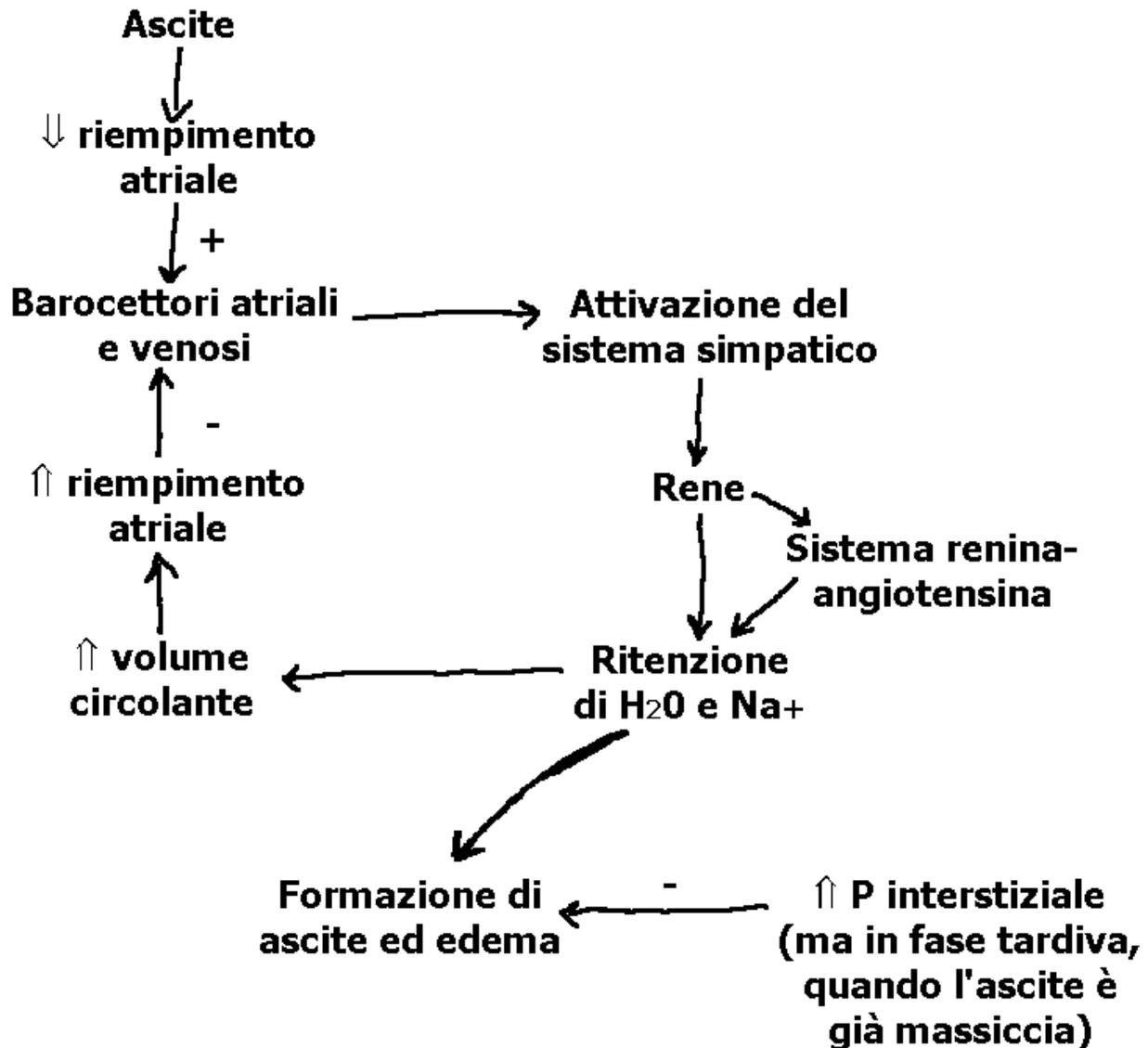
- Determinanti epatici:
 - *Ipertensione portale*
 - *Ipo-albuminemia*
- Determinanti renali:
 - *Ritenzione di Na^+ e H_2O* \Rightarrow permette il mantenersi dell'ascite.

Teoria classica della formazione dell'ascite



Il \downarrow volume plasmatico "efficace" stimola i meccanismi omeostatici di variazione di volume.

Col passare del tempo, l'ascite \uparrow , venendo mantenuta dalla ritenzione renale di Na^+ e H_2O .



Questa teoria si basa sul presupposto che l'ascite sia originata da un'iniziale ipovolemia, che induce per compensare una ritenzione di H_2O e Na^+ . Ciò non è stato dimostrato. Anzi, sembra che inizialmente ci sia un \uparrow del volume circolante, che poi si riversa nella cavità peritoneale.

In realtà, il volume centrale (\Rightarrow negli atri) è \downarrow , mentre quello totale è \uparrow . Quindi, l'ipovolemia che verrebbe percepita, lo è a livello degli atri (non è un'ipovolemia assoluta).

Encefalopatia epatica

Sindrome neuro-psichica che si manifesta in soggetti portatori di epatopatie (acute e) croniche.

Alterazione delle capacità mentali che nella vita di tutti i giorni possono non essere ravvisate.

Si caratterizza per la presenza di:

- Alterazioni dello stato di coscienza (fino al coma)

- Tremori (asterissi)
- Alterazioni del comportamento
- Alterazioni dell'emotività e della cognizione

Compare nelle epatopatie acute in seguito ad ampia distruzione del parenchima epatico (epatite fulminante). Nelle epatopatie croniche è conseguenza o di un'estesa distruzione del parenchima, o della presenza di ampi shunt porto-sistemici, o (cosa più frequente) di un insieme dei due meccanismi.

Caratteristiche fisiopatologiche delle sostanze implicate nella patogenesi dell'encefalopatia epatica:

- Origine intestinale
- Sostanza azotata
- Prodotta da batteri intestinali
- Presente nel sangue portale
- Fisiologicamente detossificata dal fegato
- In grado di attraversare la barriera emato-encefalica (almeno in presenza di un'alterazione di essa)
- In grado di interferire col metabolismo cerebrale

L'identificazione di queste sostanze è tuttora dubbia.

Sostanze implicate nella sua patogenesi dell'encefalopatia epatica:

- Ammoniaca
- Metionina/mercaptani (⇒ derivati dagli AA solforati)
- Falsi mediatori adrenergici
- Aminoacidi aromatici
- GABA (acido γ -aminobutirrico)

Possibile ruolo dell'ammoniaca

Ammoniaca si forma nell'intestino per azione di alcune ureasi batteriche (e in minima parte anche nello stomaco, per azione di *H. pylori*).

Non viene detossificata nel fegato (tramite il ciclo dell'urea), per insufficienza epatica e/o la presenza di shunt porto-sistemici.

L'ammoniaca ↓ il consumo di glucosio dell'encefalo.

↑ il contenuto cerebrale di glutamina e ↓ il glutamato ⇒ in tal modo si ottiene un effetto inibitorio sulla trasmissione eccitatoria.

Tuttavia, la $[NH_3]$ nel sangue di alcuni pazienti con encefalopatia epatica è normale ⇒ l'ammoniaca potrebbe agire sinergicamente con altri meccanismi.

Possibile ruolo di falsi (= deboli) mediatori adrenergici

Octopamina e fenil-etanolamina si formano per azione di ureasi batteriche nel lume intestinale.

Non vengono detossificate nel fegato, per insufficienza epatica e/o la presenza di shunt porto-sistemici.

Passano la barriera emato-encefalica e sostituiscono i normali mediatori adrenergici (noradrenalina e dopamina), nelle terminazioni sinaptiche, provocando depressione della trasmissione (perché hanno un'attività debole).

Possibile ruolo dello squilibrio AAA-AACR

Gli AA aromatici sono fenilalanina e tirosina. Gli AA a catena ramificata sono leucina, isoleucina e valina.

Il muscolo cachettico (⇒ deperito) libera elevate quantità di AAA nel sangue, in conseguenza dello stato catabolico. Gli AAA non vengono riutilizzati dal fegato insufficiente.

Gli AACR provenienti dalla dieta o dalla degradazione delle proteine vengono progressivamente consumati dal muscolo.

Si crea un eccesso di AAA e un deficit di AACR.

A livello della barriera emato-encefalica gli AAA e gli AACR hanno un carrier in comune.

Gli AAA oltrepassano la barriera emato-encefalica e, non potendo essere precursori dei normali mediatori adrenergici (poiché la via enzimatica non è in grado di ↑ adeguatamente la loro biotrasformazione a dopamina e noradrenalina), vengono invece trasformati in deboli mediatori adrenergici, che inibiscono la trasmissione sinaptica dopaminergica e noradrenergica.

Possibile ruolo del GABA

Il GABA può essere sintetizzato dai batteri nel lume intestinale.

Il GABA passa la barriera emato-encefalica, che è alterata da altri meccanismi.

Agisce sulla membrana cellulare post-sinaptica, provocando un effetto inibitorio a livello di un recettore complesso, su cui agiscono anche i barbiturici e le benzodiazepine.

Fisiopatologia del fegato come ghiandola esocrina (P bile)**Biosintesi degli acidi biliari**

Il fegato normalmente produce ogni giorno 300 mg di acido colico e 150 mg di acido cheno-desossicolico (⇒ acidi biliari primari ⇒ a partire dal colesterolo). La biosintesi è regolata a feedback dall'entità del riassorbimento epatico di acidi biliari.

Di regola, gli acidi biliari neosintetizzati vengono coniugati con taurina o glicina attraverso un sistema che coinvolge il CoA e l'enzima CoA-aminoacil-trasferasi lisosomiale.

Pool degli acidi biliari = 2,5 g. Esso ricircola 5-10 volte al giorno. L'escrezione fecale e la produzione epatica sono pari a ~ 0,5 g al giorno.

Una piccola parte degli acidi biliari va incontro a un circolo cole-epatico.

La gran parte degli acidi biliari compie un circolo duodeno/digiuno-epatico e, soprattutto, ileo-epatico e colon-epatico.

Nel colon avviene la trasformazione degli acidi biliari primari in acidi biliari secondari (⇒ acidi litocolico e desossicolico).

Meccanismi di formazione della bile

È un processo attivo ⇒ richiede energia.

L'epatocita secerne attivamente i sali biliari e il bicarbonato nel canalicolo biliare.

Per il gradiente osmotico che si genera, H₂O passa attraverso le tight junction, contribuendo al volume della secrezione biliare per 1/3.

Anche glutazione, pigmenti organici (bilirubina) e bicarbonato sono secreti attraverso un altro trasportatore, indipendentemente da quello dei sali biliari. Questo contribuisce al volume della secrezione biliare per un altro 1/3.

L'ultimo 1/3 del volume della secrezione biliare è dato dalla secrezione di H₂O e bicarbonato da parte dei duttuli biliari. Questo meccanismo è stimolato dalla secretina.

Strutture sub-cellulari coinvolte nella secrezione biliare:

- Membrana canalicolare (microvilli, proteine carrier)
- Organelli intracellulari (Golgi, lisosomi)
- Citoscheletro (microtubuli, microfilamenti, filamenti intermedi)
- Tight junction

Colestasi

Sindrome caratterizzata dall'alterazione della secrezione degli acidi biliari, che può essere localizzata in qualunque punto, dalla membrana dell'epatocita allo sbocco del coledoco nel duodeno.

Colestasi:

- Intraepatica
 - Modificazione dei lipidi di membrana
 - Inibizione dei carrier di membrana
 - Alterazioni del citoscheletro
 - Alterazioni delle membrane canalicolari
 - Alterazioni delle tight junction
 - Alterazioni dei dotti biliari intraepatici
- Extraepatica
 - Ostruzione dei dotti biliari extraepatici

Ci può essere ittero anche senza colestasi: es., ittero emolitico. Oppure ci può essere colestasi senza ittero, se è coinvolto solo il trasportatore degli acidi biliari (e non quello della bilirubina).

Classificazione fisiopatologica delle colestasi

- **Intraepatiche:**
 - Ostruzione delle vie biliari intraepatiche:
 - Cirrosi biliare primitiva
 - Malattia di Caroli
 - Colangite sclerosante primitiva
 - Litiasi intraepatica (⇒ calcoli)
 - Alterazioni dei meccanismi di trasporto e secrezione:
 - Colestasi intraepatica ricorrente benigna
 - Colestasi intraepatica ricorrente grave
 - Colestasi da farmaci (androgeni, estrogeni, fenotiazine, farmaci vari)
- **Extraepatiche:**
 - Atresia delle vie biliari
 - Litiasi della via biliare principale
 - Neoplasie della via biliare
 - Malattie pancreatiche

Conseguenze della colestasi

1. Ridotto flusso biliare nell'intestino
2. Rigurgito dei componenti della bile nel sangue

Il ridotto flusso biliare nell'intestino provoca:

- Ridotto assorbimento dei grassi
- Ridotto assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K)
- Ridotto assorbimento del Ca^{2+}
- Steatorrea (feci untuose, perché ricche di grassi)

Carenza di Vit A \Rightarrow cecità notturna

Carenza di Vit D \Rightarrow osteodistrofia epatica

Carenza di Vit K \Rightarrow ipoprotrombinemia

Carenza di Vit E \Rightarrow degenerazione neuro-muscolare (tardivamente)

Il rigurgito dei componenti della bile nel sangue fa sì che nel sangue siano presenti elevate quantità di:

- Acidi biliari \Rightarrow prurito (? \Rightarrow c'è in tutte le colestasi, ma non si sa se è legato agli acidi biliari), bradicardia, danno renale.
- Colesterolo \Rightarrow xantomatosi (deposito di colesterolo negli istiociti del derma)
- Bilirubina \Rightarrow ittero

Colelitiasi

Presenza di calcoli nella cistifellea o nei dotti biliari.

I calcoli sono strutture cristalline formate dalla concrezione o dall'accrezione dei costituenti normali o non della bile \Rightarrow due grossi gruppi:

- ✓ Calcoli contenenti colesterolo \Rightarrow 80%
 - Puri \Rightarrow 10%
 - Misti \Rightarrow 70%
- ✓ Calcoli pigmentati \Rightarrow 20%; formati da bilirubinato di calcio (\Rightarrow individui con molta bilirubina (\Rightarrow anemia emolitica))

La bile, durante la fase interdigestiva, si accumula nella colecisti, che assorbe acqua e secerne muco \Rightarrow la bile colecistica è concentrata. Durante i pasti, viene secreta CCK \Rightarrow spremitura della colecisti.

Calcoli di colesterolo e calcoli misti

La bile è formata, oltre che da acqua, da tre costituenti fondamentali:

- ✓ Colesterolo
- ✓ Lecitina
- ✓ Acidi biliari

È proprio il variabile rapporto tra queste tre componenti a spiegare il verificarsi della calcologenesi.

I fattori che tengono in dispersione il colesterolo sono le lecitine e gli acidi biliari.

Il triangolo di Small-Admirand indica la solubilità del colesterolo nella bile in funzione della concentrazione di fosfolipidi (lecitina), acidi biliari e colesterolo. È possibile determinare un punto, il quale è indicativo della composizione della bile in un dato momento.

Si possono distinguere tre aree differenti:

- Zona in cui si ha formazione di micelle di colesterolo stabili in soluzione (*area di instaurazione*)
- Zona in cui le micelle di colesterolo sono metastabili (*area metastabile o di solubilità instabile*)
- Zona in cui si ha la precipitazione di cristalli di colesterolo (*area di soprassaturazione: bile litogena*)

La bile può diventare litogena per vari motivi:

- ↑ secrezione biliare di colesterolo ⇒ in caso di obesità o dislipidemie.
- ↓ secrezione epatica di acidi biliari e di fosfolipidi ⇒ a causa di difetti della sintesi epatica o del circolo entero-epatico di questi costituenti, o per ridotta attività della 7α -idrossilasi (enzima fondamentale nella sintesi degli acidi biliari primari).
- Combinazione dei due meccanismi

Qualunque sia il meccanismo scatenante, il rapporto colesterolo litogenico/acidi biliari ↑, e ciò facilita la formazione di calcoli.

Fattori predisponenti la colelitiasi:

- Etnia ⇒ indiani americani, nord-europei
- Età ⇒ la prevalenza cresce con l'età
- Sesso ⇒ M:F = 1:2
- Peso ⇒ obesità, guadagno rapido di peso, digiuno (⇒ il ristagno di bile nella colecisti favorisce la formazione di calcoli; la colecisti si svuota completamente dopo un pasto ⇒ il digiuno prolungato favorisce la calcolosi)
- Malassorbimento di acidi biliari ⇒ malattia ileale, resezione o by-pass, fibrosi cistica
- Farmaci ⇒ contraccettivi orali, estrogeni, clofibrato
- Diabete, iperlipemia, fattori dietetici

Conseguenze della colelitiasi:

- ✓ **Migrazione del calcolo nella via biliare principale (coledoco)** ⇒ il destino del calcolo dipende dalle sue dimensioni:
 - Calcoli piccoli ⇒ passano nel duodeno e sono quindi espulsi con le feci.
 - Calcoli grandi ⇒ si arrestano nel punto di maggior restringimento, cioè al di sopra dello sfintere di Oddi ⇒ conseguenze:
 - Ostruzione biliare
 - Infezione biliare (colangite)
 - Sclerosi della papilla di Vater
 - Ostruzione del dotto di Wirsung (pancreatite)
- ✓ **Migrazione del calcolo nel dotto cistico**
 - Ostruzione transitoria del dotto cistico ⇒ aumento delle contrazioni della colecisti nel tentativo di vincere la resistenza al flusso prodotta

dall'ostacolo \Rightarrow dolore tipo colica, malessere, disfunzioni dell'apparato digerente, vomito.

- Ostruzione permanente del dotto cistico \Rightarrow la colecisti viene esclusa dalla circolazione biliare:
 - *Idrope della colecisti* \Rightarrow distensione del viscere dovuta all'accumularsi di muco, continuamente prodotto dalla cistifellea \Rightarrow rischio di infezione.
 - *Colecisti sclero-atrofica* \Rightarrow in presenza di un unico grosso calcolo:
 - Regressione
 - Empiema della colecisti \Rightarrow raccolta di pus nella colecisti, determinata da suppurazione del contenuto della colecisti:
 - Regressione
 - Peritonite saccata \Rightarrow per perforazione della colecisti e conseguente coleperitoneo (bile in peritoneo)
 - Fistole con altri organi

Fisiopatologia del pancreas esocrino

Pancreas esocrino \Rightarrow ghiandola acinosa composta che produce 1500-3000 ml/giorno di succo pancreatico.

Succo pancreatico:

- Isotonico al plasma
- pH = 8 (in media)
- costituito da:
 - **acqua** \Rightarrow 98%
 - elettroliti (soprattutto HCO_3^- \Rightarrow 60-120 mEq/l)
 - **enzimi**
 - glicolitici \Rightarrow α -amilasi
 - lipolitici \Rightarrow lipasi, fosfolipasi, colesterolo-esterasi
 - proteolitici \Rightarrow tripsinogeno, chimotripsina, carbossipeptidasi, ribonucleasi, desossiribonucleasi, elastasi, collagenasi

Gli enzimi proteolitici vengono rilasciati dal pancreas sotto forma di precursori inattivi (proenzimi o zimogeni). Nell'intestino, l'enterochinasi attiva il tripsinogeno in tripsina, che provvede poi ad attivare tutti gli altri enzimi proteolitici.

Succo pancreatico \Rightarrow fornisce gli enzimi necessari per la digestione di lipidi, glucidi e protidi e, tramite la produzione di bicarbonato, fa sì che nel tenue si instauri un pH ottimale per l'azione di questi enzimi, neutralizzando l'acidità del chimo gastrico.

Meccanismi di controllo della secrezione pancreatico:

- Le fasi cefalica e gastrica della digestione hanno scarsi effetti sulla secrezione pancreaticata
- La comparsa di cibo nel duodeno o l'abbassamento del pH nel lume duodenale provocano la liberazione di:
 - secretina ⇒ stimola la secrezione di un succo pancreatico ricco di HCO_3^-
 - CCK-PZ ⇒ stimola la secrezione di un succo pancreatico ricco di enzimi
- La presenza di enzimi attivi nel lume intestinale inibisce a feedback negativo l'ulteriore secrezione di enzimi pancreatici
- L'assorbimento di AA e glucosio stimola la produzione di somatostatina e glucagone, che ↓ la secrezione pancreaticata

Pancreatite acuta

Malattia causata dalla prematura attivazione degli enzimi pancreatici a livello dei duttili e/o dell'intestizio del pancreas, che porta ad autodigestione del parenchima.

Può essere distinta in:

- **Lieve o edematosa** ⇒ si ha solo edema del pancreas
- **Grave o necrotico-emorragica** ⇒ il quadro evolve verso la necrosi emorragica

Nella pancreatite acuta edematosa, la ghiandola aumenta di volume e vi è una diffusa congestione capillare ed imbibizione sierosa dell'interstizio. Se lo stimolo permane, si manifestano fenomeni necrotici di variabile entità, cui si associano manifestazioni emorragiche. Inoltre, se in queste aree necrotico-emorragiche si instaura una sovra-infezione batterica, si assiste alla ascessualizzazione della pancreatite acuta.

Eziologia:

- Patologia delle vie biliari ⇒ per prematura attivazione del tripsinogeno
- Alcolismo ⇒ ipersecrezione con ostruzione, reflusso nel dotto di Wirsung
- Interventi chirurgici, traumi ⇒ danno cellulare, rottura delle membrane basali
- Alterazioni congenite ⇒ ostruzione
- Farmaci, radiazioni ⇒ danno cellulare, spasmo dello sfintere di Oddi
- Infezioni batteriche o virali ⇒ danno cellulare
- Iperlipemia, ipercalcemia ⇒ lesione delle membrane cellulari da acidi grassi o da elevati livelli di calcio (?)
- Idiopatica ⇒ 10-15% dei casi

Tra le complicazioni della pancreatite acuta ci sono le pseudocisti pancreatiche, delle raccolte di liquido composto da fluido interstiziale pancreatico, secreto pancreatico, materiale originato dall'edema, detriti cellulari, che si sviluppano entro 1-4 settimane dall'esordio della pancreatite acuta.

Segni, sintomi e complicanze della pancreatite acuta:

- Dolore ⇒ distensione del dotto di Wirsung, distensione della capsula per edema, essudazione di mediatori della flogosi che irritano strutture nervose del plesso celiaco. Il dolore è localizzato all'epigastrio, con irradiazione agli ipocondri dx e sx e dorsale (a cintura).

- Ileo paralitico ⇒ infiltrazione dell'essudato nelle radici del mesentere e del mesocolon trasverso.
- Ittero ⇒ edema del pancreas con compressione della via biliare.
- Febbre ⇒ comparsa in circolo di mediatori della flogosi.
- Shock ⇒ perdita di cospicue quantità di liquido nelle zone che circondano il pancreas (shock ipovolemico dovuto ad attivazione da parte della tripsina del sistema dei peptidi vasoattivi, che inducono vasodilatazione e aumento della permeabilità vasale: bradichinina e callicreina), ↑ permeabilità capillare per danno endoteliale dovuto a sostanze riassorbite dalla zona necrotica (tossiemia enzimatica), depressione della contrattilità miocardica (per liberazione del fattore MDF, dotato di azione isotropa negativa sul miocardio).
- Polmone da shock (edema polmonare non cardiogeno) ⇒ danneggiamento dei capillari polmonari e distruzione del surfactante da parte della fosfolipasi A ⇒ fuoriuscita di proteine dai vasi nell'interstizio ⇒ richiamo di liquido ⇒ edema.
- Coagulazione intravasale disseminata e/o iperfibrinolisi ⇒ la tripsina attiva il fattore XII della coagulazione innescando la CID e l'attivazione della fibrinolisi: entrambi i meccanismi portano a defibrinazione (emorragie diffuse).

Pancreatite cronica

Progressiva ed estesa distruzione del pancreas per ostacolo al deflusso del secreto e/o atrofia delle strutture acinose, o per un misto di questi due meccanismi.

Colpisce prevalentemente il sesso maschile.

Vi sono condizioni diverse nei diversi Paesi del mondo:

- Paesi ricchi ⇒ abbastanza diffusa in rapporto all'alcolismo; si manifesta con fibrosi.
- Paesi poveri ⇒ prevale il quadro di atrofia senza fibrosi, dovuto a malnutrizione.

Eziologia:

- Alcolismo ⇒ l'alcol induce modificazioni qualitative e quantitative del secreto pancreatico ⇒ due conseguenze:
 - Produzione di notevoli quantità di succo pancreatico ricco di enzimi
 - Ostacolo al deflusso del secreto pancreatico (e biliare) in seguito a spasmo dello sfintere di Oddi

Nel succo pancreatico, quindi, aumenta la quantità di proteine che precipitano all'interno dei dotti con formazione di aggregati. Sulle proteine aggregate si deposita calcio ⇒ calcificazioni pancreatiche ⇒ ostruzione delle vie escrettrici.
- Patologia delle vie biliari
- Alterazioni congenite
- Malnutrizione ⇒ provoca atrofia delle cellule pancreatiche
- Alterazioni metaboliche
- Farmaci
- Cause rare (auto-immunità, vasculite, ischemia cronica)
- Idiopatica ⇒ 5-10% dei casi

Segni e sintomi della pancreatite cronica:

- Dolore ⇒ distensione del dotto di Wirsung, irritazione delle fibre nervose intra-pancreatiche, compressione di strutture nervose da parte di pseudocisti.
- Diarrea ⇒ steatorrea per maldigestione dei grassi, creatorrea per maldigestione delle proteine. Compare dopo che è stato distrutto l'80% dell'organo.
- Diabete ⇒ per progressivo danneggiamento delle isole di Langerhans. Compare dopo che è stato distrutto il 99% dell'organo.

Complicanze della pancreatite cronica:

- Pseudocisti pancreatiche
 - Ascesso pancreatico
 - Ascite pancreatica
 - Versamento pleurico pancreatico
 - Ostruzione biliare
 - Stenosi duodenale
 - Carcinoma del pancreas
 - Emorragia digestiva
-

Emorragie digestive**Segni di emorragia gastro-intestinale:**

- **Ematemesi** ⇒ vomito di sangue rosso o nerastro. Dev'essere di entità tale da causare vomito. Riguarda emorragie localizzate al di sopra del legamento di Treitz. Il colore del sangue vomitato dipende dalla [HCl] e dal tempo di contatto di questo col sangue (breve tempo di contatto ⇒ rosso vivo; lungo tempo di contatto ⇒ rosso scuro).
- **Melena** ⇒ feci nerastre e liquide. Indica la presenza di sangue digerito. Le feci hanno un aspetto catramoso, viscoso e un odore caratteristico. È causata da emorragie in qualsiasi sede sopra il colon (esofago, stomaco, duodeno, ...).
- **Ematochezia** ⇒ feci rossastre sanguinanti. È causata da emorragie nel retto o nel colon discendente (sedi sotto il legamento di Treitz).

Le manifestazioni cliniche di una emorragia intestinale dipendono dal volume di sangue perduto e dalla velocità con cui ciò si verifica.

Una perdita < 500 ml raramente si accompagna a segni di compromissione generale.

Conseguenze dell'emorragia digestiva a livello cardiovascolare:

⇓ riempimento vascolare, ⇓ portata cardiaca ⇒ provoca:

- Ipotensione ortostatica e clinostatica

- \uparrow attività simpatica, \uparrow attività sistema renina-angiotensina \Rightarrow provoca:
 - tachicardia
 - pallore
 - estremità fredde
- Ipoperfusione degli organi periferici \Rightarrow provoca:
 - Aggravamento di lesioni vascolari pre-esistenti (ictus, angina pectoris, IMA)
 - SNC \Rightarrow confusione, agitazione, vertigine, disturbi della visione
 - Rene \Rightarrow oliguria con urine iperosmolari e bassa natriuresi

In caso di emorragia massiva si ha perdita contemporanea di plasma e cellule; la \downarrow della volemia stimola la ritenzione di liquido dallo spazio interstiziale, per compensare la perdita di volume circolante. Quindi, solo dopo un certo numero di ore l'ematocrito è in grado di dare indicazioni sull'entità della perdita di sangue:

<i>Normalmente</i>	<i>Subito dopo l'emorragia</i>	<i>Dopo alcune h dall'emorragia</i>
Liquido interstiziale = 12 l	Liquido interstiziale = 12 l	Liquido interstiziale = 11 l
Sangue = 4 l	Sangue = 3 l	Sangue = 4 l
Hct = 45%	Hct = 45%	Hct = 34%
[Hb] = 15 g/dl	[Hb] = 15 g/dl	[Hb] = 11,7 g/dl

Subito dopo l'emorragia, l'Hct e la [Hb] non variano, perché si è perso liquido isotonico. Dopo alcune ore, però, il liquido interstiziale passa in parte in circolo per compensare l'emorragia, diluendo il sangue \Rightarrow Hct e [Hb] \downarrow .

Sorgenti di emorragia digestiva superiore

- Malattie infiammatorie
 - Ulcera peptica
 - Esofagite, gastrite, duodenite
 - Ulcera da stress
- Patologie vascolari
 - Varici esofagee o gastriche
 - Infarto mesenterico
- Malattie sistemiche
 - Discrasie ematiche
 - Vasculiti
- Neoplasie \Rightarrow emorragie digestive per necrosi della superficie della neoplasia
 - Carcinoma dell'esofago o dello stomaco
 - Polipo o leiomioma
- Problemi meccanici
 - Sindrome di Mallory-Weiss \Rightarrow tipica dell'alcolista; avviene quando non è più coordinato il riflesso del vomito: lo stomaco si contrae per svuotarsi, ma l'esofago non si rilascia \Rightarrow lacerazione dell'esofago.
 - Emobilia \Rightarrow sangue nelle vie biliari per trauma al fegato \Rightarrow i vasi e le vie biliari corrono paralleli: se c'è un trauma che rompe i vasi, il sangue va nelle vie biliari \Rightarrow dolore tipo colica: dolore, ittero, melena.

Sorgenti di emorragia digestiva inferiore

- Malattie infiammatorie
 - Colite ulcerosa ⇒ auto-immune
 - Malattia di Crohn ⇒ auto-immune
 - Diverticolite, enterocolite (batterica, TBC, radiazioni)
 - Patologie vascolari
 - Emorroidi ⇒ dilatazioni del plesso emorroidario; danno perdita di sangue rosso vivo
 - Infarto mesenterico
 - Malattie sistemiche
 - Discrasie ematiche
 - Vasculiti
 - Neoplasie
 - Carcinoma del colon o del retto
 - Polipo o leiomioma
 - Anomalie
 - Diverticolo di Meckel ⇒ piccolo residuo embrionale del dotto vitellino; spesso ha una mucosa di tipo gastrico e quindi può andare incontro a ulcere che sanguinano.
-

Diarrea

Aumento della frequenza e del volume delle scariche fecali, con riduzione della loro consistenza, conseguente ad una alterazione dell'assorbimento netto di acqua ed elettroliti da parte dell'intestino tenue o del colon.

Quattro tipi di diarrea:

- **Osmotica**
- **Secretoria**
- **Essudativa**
- **Da alterata motilità intestinale**

Diarrea osmotica

È dovuta alla presenza di soluti scarsamente riassorbibili (carboidrati o ioni bivalenti) ed osmoticamente attivi, che richiamano acqua in maniera abnorme.

Cessa col digiuno.

È presente gap osmolare fecale.

Determinare l'osmolarità fecale è utile per distinguere una diarrea osmotica da una diarrea secretoria. L'osmolarità delle feci può essere misurata direttamente, misurando l'abbassamento del punto di congelamento, che è funzione della concentrazione dei soluti. L'osmolarità misurata dovrebbe avvicinarsi a quella plasmatica, che in genere è 290 mOsm/l. Un gap osmolare fecale > 50 mOsm/l è significativo e suggerisce una diarrea osmotica.

Cause:

- Alterato assorbimento di carboidrati ⇒ deficit di disaccaridasi (lattasi, saccarasi, maltasi) nel tenue
 - Primitivo
 - Secondario (flogosi intestinale)
- Purganti salini e antiacidi contenenti Mg²⁺
- Malassorbimento generalizzato
 - Sprue tropicale ed enteropatia da glutine
 - Enterite da raggi o post-ischemica

Diarrea secretoria

È dovuta a una aumentata secrezione di liquidi da parte della mucosa intestinale, che aumenta il volume fecale di > 1 l al giorno.

Non cessa col digiuno.

Non è presente gap osmolare fecale.

Cause:

- Lassativi ⇒ acido ricinoleico, fenolftaleina, bisacodile, senna.
- Enterotossine ⇒ *V. cholerae*, *E. coli*, *Shigella*, *S. aureus*.
- Ormoni secretagoghi ⇒ VIP, calcitonina, serotonina, prostaglandine.
- Ipersecrezione gastrica ⇒ sindrome di Zollinger-Ellison.
- Acidi biliari ⇒ resezione dell'ileo terminale, ostruzioni biliari.
- Acidi grassi ⇒ insufficienza pancreatica, malattie della mucosa del tenue.

Diarrea essudativa

È dovuta ad alterazioni infiammatorie intestinali.

Le feci contengono muco, pus e/o sangue.

Cause:

- Malattie infiammatorie croniche
- Infezioni ⇒ *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, Ameba, Giardia, Strongiloides.
- Antibiotici ⇒ colite pseudomembranosa (formazione di pseudomembrane ⇒ sottile strato di proteine coagulate).
- Processi ischemici e vasculitici che interessano i vasi mesenterici
- Colite da raggi ⇒ massicce dosi di radiazioni distruggono l'epitelio gastro-intestinale (entro 3 giorni).

Diarree da alterata mobilità intestinale

Sono la conseguenza di una ↓ o di un ↑ della motilità intestinale:

- Un ↑ della motilità del tenue, riducendo il tempo di contatto del chimo con la superficie assorbente, riduce il riassorbimento.
- Una ↓ della motilità del tenue favorisce la contaminazione batterica (alterazioni dell'assorbimento di lipidi e/o glucidi e acidi biliari). I batteri scindono i carboidrati, in particolare la cellulosa, portando alla formazione di gas, fino a che la loro quantità determina un ↑ della motilità peristaltica. Inizia quindi con una ↓

motilità e traduce in un \uparrow motilità \Rightarrow periodi di stipsi alternati a periodi di diarrea.

Cause di \uparrow motilità del tenue:

- Ipertiroidismo \Rightarrow induce \uparrow catecolamine circolanti \Rightarrow \uparrow attività simpatica
- Sindrome carcinoide \Rightarrow neoplasie che secernono sostanze che \uparrow motilità intestinale
- Dumping syndrome (post-gastrectomia)

Cause di \downarrow motilità del tenue:

- Neuropatia diabetica
- Ipotiroidismo
- Sclerodermia
- Encefalite
- Amiloidosi
- Sindrome post-vagotomia

Cause di \uparrow motilità del colon:

- Sindrome del colon irritabile
- Abuso di lassativi

Dolore addominale

Gli impulsi dolorifici provenienti dai visceri toracici e addominali viaggiano quasi esclusivamente nel sistema nervoso simpatico da T1 a L2, il cui primo neurone è contenuto nei gangli simpatici:

- Dal ganglio celiaco partono fibre che raccolgono la sensibilità di stomaco, duodeno, fegato, milza, pancreas e grossi vasi vicini.
- Dal ganglio mesenterico superiore partono fibre che raccolgono la sensibilità dell'intestino mesenterico e dell'intestino crasso, fino alla flessura sx del colon.

Le fibre centripete entrano nel midollo spinale; attraverso il fascio spino-talamico raggiungono talamo e ipotalamo, da cui partono fibre che raggiungono la corteccia cerebrale.

Gli impulsi dolorifici provenienti dai visceri pelvici profondi (ultimo tratto dell'intestino crasso e vie escrettrici dell'apparato uro-genitale) sono veicolati dal parasimpatico sacrale.

Il dolore addominale è mal localizzato, spesso associato a nausea, ed è frequentemente irradiato o riferito ad altre regioni.

Tre tipi di dolore addominale:

- **Dolore continuo profondo** \Rightarrow dovuto a infiammazione o ischemia dei visceri addominali.

- **Dolore tipo colica** ⇒ dovuto all'ostruzione dei visceri cavi. Il dolore dipende dalle contrazioni del visceri dilatato a monte dell'ostruzione, che si contrae nel tentativo di superare l'ostruzione.
- **Dolore continuo profondo associato alla tensione della parete addominale** ⇒ dovuto all'irritazione del peritoneo parietale, che provoca una contrattura della parete addominale ⇒ palpazione dell'addome dolorosa anche in superficie.

Cause di dolore addominale:

- ✓ Dolore proveniente dall'addome stesso
 - Infiammazione della parete addominale
 - Contaminazione batterica ⇒ appendicite perforata, malattia infiammatoria pelvica
 - Irritazione chimica ⇒ ulcera perforata, pancreatite
 - Ostruzione meccanica
 - Intestino
 - Albero biliare
 - Uretere
 - Disturbi vascolari
 - Ischemia o trombosi dei vasi addominali
 - Rottura dei vasi
 - Occlusione o torsione dei vasi
 - Anemia falciforme
 - Alterazioni della parete addominale
 - Distorsione o trazione del mesentere
 - Trauma o infezione dei muscoli della parete addominale
 - Distensione della capsula di visceri addominali ⇒ fegato, pancreas, rene
 - ✓ Dolore riferito a sedi extra-addominali
 - Torace ⇒ polmonite, malattia coronarica
 - Colonna vertebrale ⇒ radicolite da compressione
 - Scroto ⇒ torsione del testicolo
 - ✓ Dolore da cause metaboliche
 - Esogeno ⇒ avvelenamento da piombo, morso della Vedova Nera
 - Endogeno ⇒ uremia, chetoacidosi diabetica, porfiria
 - ✓ Dolore neurogeno
 - Tabes dorsale ⇒ complicazione della sifilide; riduzione della trasmissione di alcune fibre del midollo spinale
 - Herpes zoster ⇒ radicolite causata dal virus della varicella
 - Causalgia ⇒ dolore all'arto precedentemente amputato
 - ✓ Dolore psicogeno
-

Fisiopatologia cardiaca

Insufficienza cardiaca (congestizia) o scompenso di cuore

Situazione fisiopatologica in cui la funzione di pompa del cuore è inadeguata e una sufficiente portata cardiaca può essere ottenuta solo a spese di un'elevata pressione di riempimento delle camere cardiache.

L'insufficienza cardiaca può essere globale, prevalentemente del cuore sx (\Rightarrow più frequente, perché è soprattutto il ventricolo sx a pompare sangue in circolo) o prevalentemente del cuore dx.

- { Insufficienza cardiaca sx \Rightarrow stasi nelle vene polmonari
- { Insufficienza cardiaca dx \Rightarrow stasi nelle vene sistemiche

N.B. = Insufficienza cardiaca ? shock cardiogeno.

Insufficienza cardiaca \Rightarrow la perfusione dei tessuti periferici è mantenuta inalterata o quasi.

Shock cardiogeno \Rightarrow c'è una perfusione dei tessuti periferici insufficiente a mantenere l'attività basale.

Meccanismi che causano insufficienza ventricolare sx

- Disfunzione sistolica
 - *Sovraccarico di volume* \Rightarrow insufficienza mitralica e insufficienza aortica (\Rightarrow rigurgito di sangue nel ventricolo), condizioni di alta portata cardiaca: anemie (Q deve raddoppiare, se [Hb] si dimezza), ipertiroidismo (gli ormoni tiroidei \uparrow Q).
 - *Sovraccarico di pressione* \Rightarrow ipertensione arteriosa, stenosi aortica.
 - *Riduzione della contrattilità* \Rightarrow IMA, miocardite, agenti miocardiocitotossici (\Rightarrow molti farmaci antitumorali). In queste condizioni, una parte del miocardio è danneggiata e non si contrae.
- Disfunzione diastolica
 - *Limitazione del riempimento* \Rightarrow stenosi mitralica, pericardite, amiloidosi, ipertrofia cardiaca.

Mentre ci sono farmaci che correggono la disfunzione sistolica (inotropi positivi, anti-ipertensivi, ...), è molto più difficile curare una disfunzione diastolica (\Rightarrow riempimento ventricolare insufficiente).

Pericardite \Rightarrow essudazione di liquido nel cavo pericardio \Rightarrow ostruisce il riempimento ventricolare.

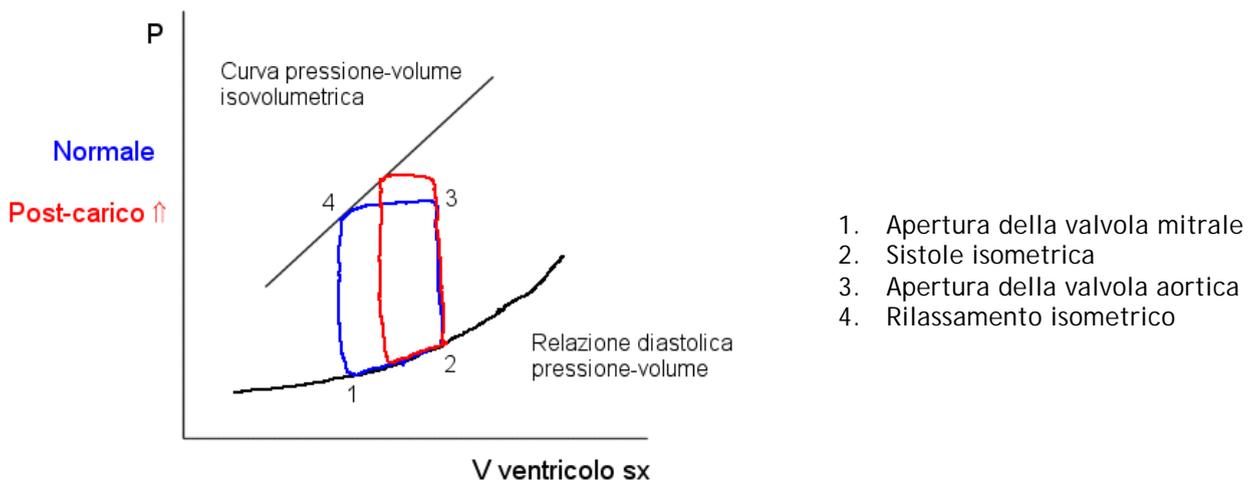
Amiloidosi \Rightarrow irrigidimento del cuore.

Ipertrofia cardiaca \Rightarrow il rilasciamento del miocardio è difficoltoso, perché esso è diventato spesso e difficile da rilasciare.

Meccanismi che causano insufficienza ventricolare dx

- Disfunzione sistolica
 - *Sovraccarico di pressione* - \uparrow resistenze del letto vascolare polmonare \Rightarrow ipertensione polmonare primitiva (rara), embolia polmonare (frequente), BPCO (frequente), vasocostrizione ipossica.
 - *Sovraccarico di volume* \Rightarrow shunt sx-dx (frequente), insufficienza tricuspide, insufficienza della valvola polmonare.
 - *Riduzione della contrattilità* \Rightarrow infarto dx (raro), miocarditi, tossicità miocardica.
- Disfunzione diastolica
 - *Limitazione del riempimento* \Rightarrow pericardite costrittiva.

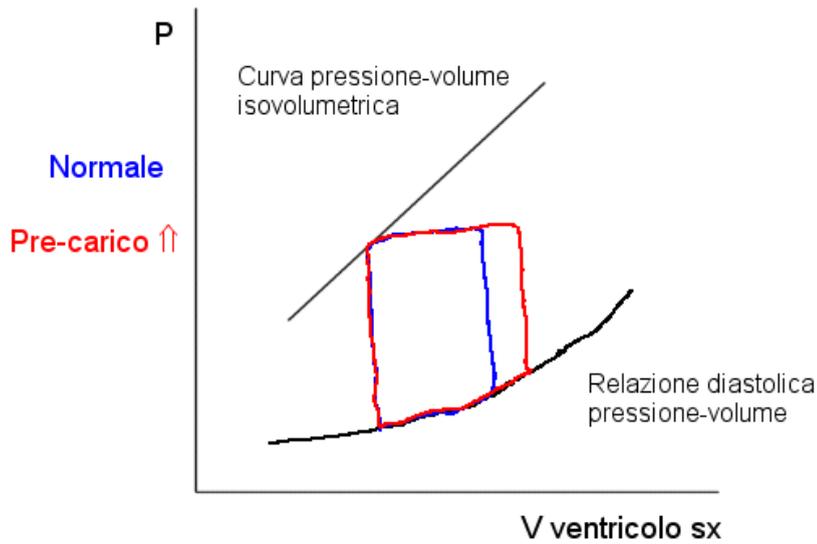
N.B. = Di solito, gli shunt sono sx-dx ($P_{sx} > P_{dx}$) \Rightarrow no cianosi; meno gravi, perché si spreca solo un po' di sangue arterioso, indirizzandolo verso i polmoni. Gli shunt dx-sx ($P_{dx} > P_{sx}$) sono rari e sono più gravi, perché in questo caso del sangue venoso va nel circolo arterioso sistemico \Rightarrow cianosi; di solito questi shunt compaiono insieme ad altre malformazioni cardiache.



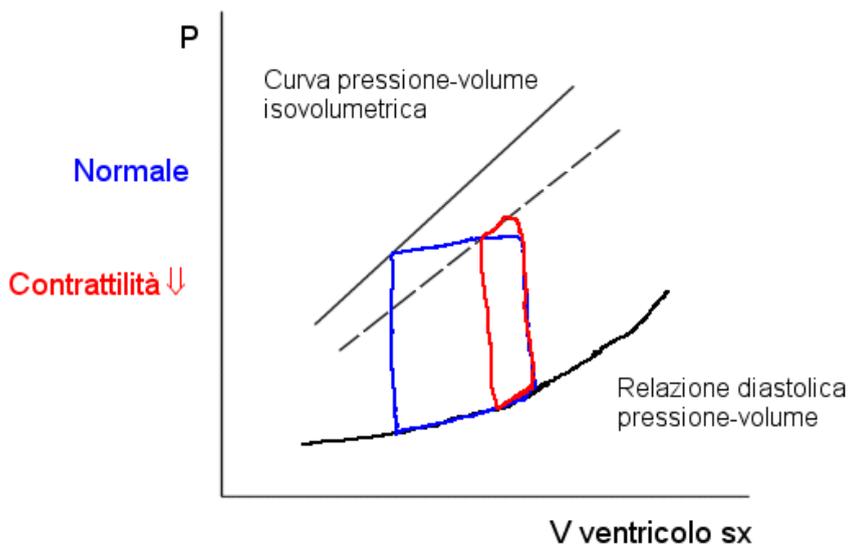
Gittata sistolica \Rightarrow $>$ nelle condizioni di normalità.

\uparrow post-carico = \uparrow resistenze

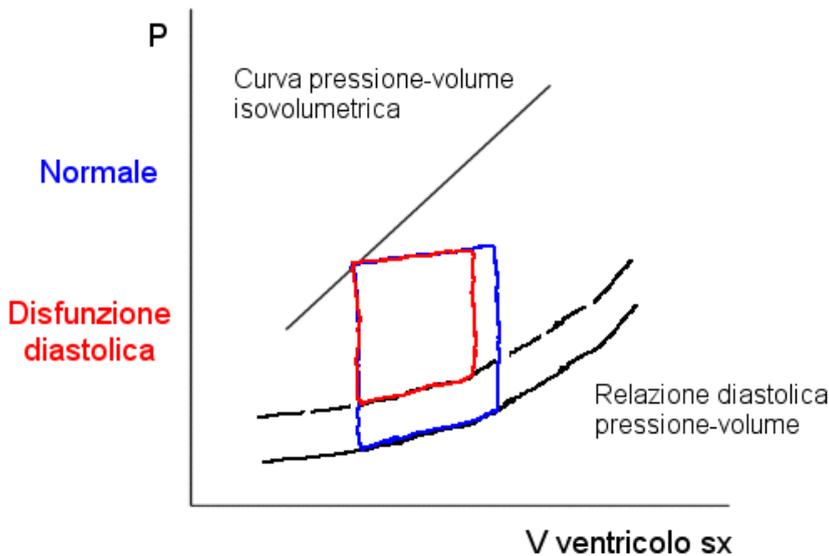
Se il post-carico $\uparrow \Rightarrow$ la gittata sistolica \downarrow (\Rightarrow il ventricolo sx si svuota di meno).



Se \uparrow il pre-carico \Rightarrow \uparrow il volume del ventricolo sx e quindi \uparrow la P telediastolica sx \Rightarrow essa diventa il fattore limitante il funzionamento \Rightarrow congestione nei vasi polmonari.



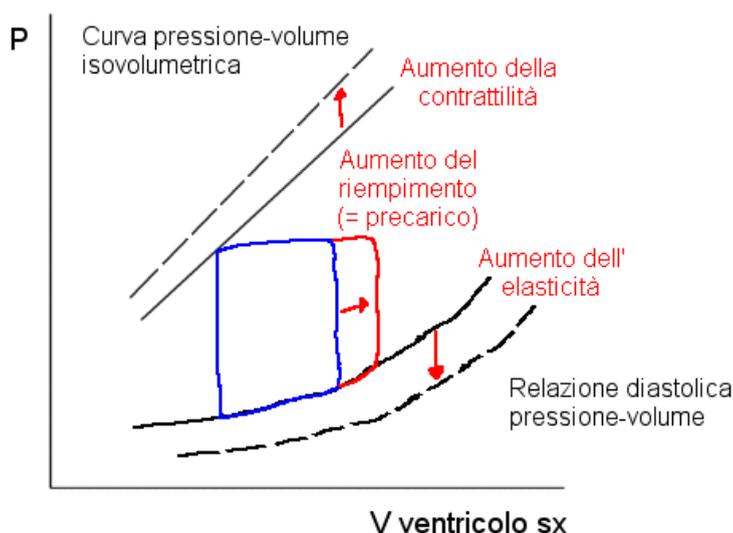
Si sposta la curva pressione-volume isovolumetrica.



Meccanismi di compenso

- ↑ della contrattilità del ventricolo sx ⇒ catecolamine (azione rapida), ipertrofia cardiaca (a lungo andare).
- ↑ riempimento del ventricolo sx = ↑ pre-carico ⇒ dilatazione
- ↑ elasticità del ventricolo sx ⇒ dilatazione

I meccanismi di compenso, però, non sono sufficienti a lungo andare e le cardiopatie sono destinate a progredire.



Limiti dei meccanismi di compenso

L'ipertrofia cardiaca è limitata alle fibre muscolari e non coinvolge anche i vasi corrispondenti ⇒ ischemia: i vasi non crescono tenendo il passo delle fibre muscolari.

L'ipertrofia cardiaca genera disfunzione diastolica \Rightarrow più ingrossato è il miocardio, più difficoltoso è il suo rilasciamento.

L' \uparrow del riempimento fa \uparrow la gittata cardiaca solo fino a un certo valore di volume \Rightarrow poi l'efficienza va progressivamente calando (\Rightarrow è il limite della legge di Starling del cuore).

L' \uparrow della P telediastolica del ventricolo sx diventa un fattore critico \Rightarrow la P a valle dovrebbe essere sempre \uparrow \Rightarrow ad un certo punto la P a valle non sale più.

Paziente con stenosi aortica

\uparrow post-carico \Rightarrow meccanismi di compenso attraverso \uparrow della contrattilità e ipertrofia \Rightarrow conseguente \downarrow dell'elasticità dovuta a ipertrofia \Rightarrow edema polmonare acuto.

Paziente con insufficienza aortica

Sovraccarico di volume e dilatazione del cuore \Rightarrow \uparrow della contrattilità e ipertrofia cardiaca \Rightarrow scompenso di cuore.

Paziente con IMA

\downarrow contrattilità \Rightarrow dilatazione \Rightarrow ipertrofia \Rightarrow rimodellamento \Rightarrow scompenso.

Rimodellamento: la necrosi limita la contrazione \Rightarrow poi si ha ipertrofia delle parti sane e la parte necrotica fa un movimento paradossale e peggiora l'efficienza globale della contrazione \Rightarrow scompenso.

Sintomi e segni di scompenso cardiaco sinistro

Sintomi:

- Dispnea
- Ortopnea, dispnea parossistica notturna, edema polmonare acuto
- Nicturia

Segni obiettivi:

- Rantoli, versamento pleurico
- Ingrandimento dell'aia cardiaca
- Terzo e quarto tono cardiaco

Meccanismi responsabili dei sintomi respiratori nell'insufficienza cardiaca sinistra

- l'aumento della pressione capillare polmonare provoca spostamento di liquido nell'interstizio (forze di Starling) fino all'edema polmonare acuto
- l'edema stimola i recettori juxtacapillari che causano respirazione superficiale e rapida
- la sostituzione di aria con liquido porta a fenomeni restrittivi (= affaticamento dei muscoli respiratori \Rightarrow dispnea)
- l'edema delle piccole vie aeree provoca intrappolamento di aria (asma cardiaco)
- l'ortopnea è conseguenza del facilitato ritorno venoso in posizione supina; per ridurre il ritorno venoso i pazienti tendono a dormire con due o più cuscini

- la comparsa di dispnea parossistica notturna è in relazione al facilitato ritorno venoso durante il riposo ed alla diminuzione del sostegno adrenergico alla funzione di pompa che avviene durante la notte.

{ Asma bronchiale \Rightarrow crisi improvvisa di dispnea in cui c'è ostruzione delle piccole vie aeree \Rightarrow dispnea espiratoria.
 { Asma cardiaco \Rightarrow sintomi simili all'asma bronchiale (= dispnea espiratoria), dovuti al trasudato creato dall'insufficienza ventricolare sx.

\uparrow ritorno venoso \Rightarrow \downarrow performance del cuore \Rightarrow ortopnea \Rightarrow si manifesta di notte, perché i pazienti stanno normalmente distesi \Rightarrow il ritorno venoso è facilitato.

Meccanismi responsabili della nicturia:

- durante il giorno la riduzione della perfusione renale e l'aumentata attività simpatica (specie in ortostatismo) riducono la diuresi
 - durante la notte questi meccanismi si attenuano ed aumenta la diuresi (= nicturia)

In ortostatismo, il tono simpatico è $>$ \Rightarrow \downarrow diuresi.

Meccanismi responsabili del terzo tono cardiaco e del quarto tono cardiaco

3° tono \Rightarrow suono acuto proto-mesodiastolico, udibile durante il riempimento rapido del ventricolo sx

4° tono \Rightarrow suono cupo telediastolico udibile durante la sistole atriale

- probabilmente i toni sono dovuti all'improvvisa decelerazione del sangue quando viene raggiunto il limite elastico della camera ventricolare sinistra,
 - oppure sono dovuti all'impatto del miocardio contro la parete toracica

Quando si ascoltano questi toni aggiunti, si dice che è presente un "ritmo di galoppo" (\Rightarrow 3 tempi).

Qualunque sia la causa, ci si trova in condizioni in cui il riempimento ventricolare è ostacolato.

Sintomi e segni di scompenso cardiaco destro

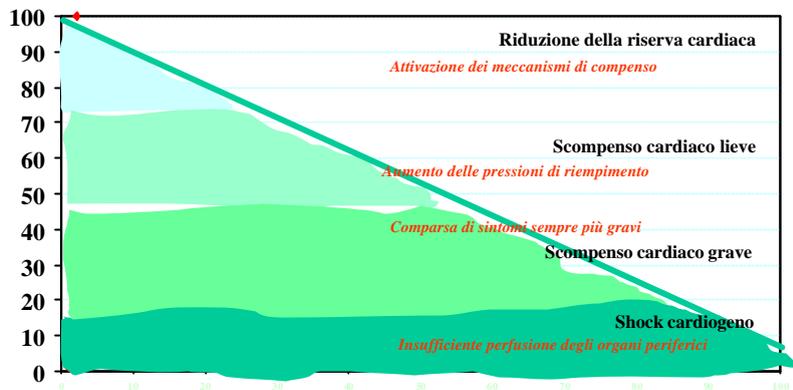
Sintomi:

- Dolore in ipocondrio destro \Rightarrow \uparrow P atrio dx \Rightarrow \uparrow P vede del fegato \Rightarrow distensione del fegato (\Rightarrow la glissoniana è riccamente innervata)
- Edemi declivi (\Rightarrow \uparrow P idrostatica), tumefazione addominale (\Rightarrow ascite)

Segni:

- Dilatazione delle vene giugulari \Rightarrow sono evidenti in ortostatismo
- Edemi periferici, ascite, reflusso epato-giugulare (\Rightarrow in condizioni avanzate. Se c'è una congestione epatica importante e si preme il fegato, il sangue è spremuto e va a congestionare ulteriormente le vene giugulari)

Riserva funzionale cardiaca ed espressione clinica in corso di cardiopatie



In condizioni di cardiopatia, la riserva funzionale cardiaca diminuisce progressivamente. All'inizio non si è ancora in fase di scompenso, ma poi - man mano che la patologia peggiora - si entra nella fase di scompenso cardiaco e la P di riempimento aumenta sempre più. I sintomi si fanno via via più gravi, fino ad arrivare spesso alla morte.

Classificazione clinica della gravità dello scompenso cardiaco:

- NYHA 1: dispnea per sforzi severi
- NYHA 2: dispnea per sforzi moderati
- NYHA 3: dispnea per sforzi lievi
- NYHA 4: dispnea a riposo

I primi tre livelli hanno prognosi di sopravvivenza simili (60% sopravvive a 3 anni); il quarto è molto più rapidamente letale (20% sopravvive a 3 anni).

Aritmie cardiache

Proprietà dei tessuti cardiaci eccitabili:

1. Automatismo \Rightarrow graduale depolarizzazione fino al livello soglia, a cui inizia un potenziale d'azione. L'automatismo è più accentuato (\Rightarrow più rapido) nel nodo S-A, poi nel nodo A-V, nelle branche e nelle fibre del Purkinje.
2. Conduzione \Rightarrow propagazione dell'impulso da una cellula all'altra.
3. Refrattarietà \Rightarrow uno stimolo che arriva subito dopo un potenziale d'azione non evoca un altro potenziale d'azione.

Classificazioni delle aritmie

- Aritmie da formazione dell'impulso
- Disordini della conduzione dell'impulso
- Forme di associazione

Oppure (classificazione più usata):

- **Aritmie ipocinetiche** (frequenza bassa)
- **Aritmie ipercinetiche** (frequenza alta)

N.B. = Molte aritmie danno un polso ritmico.

Conseguenze delle aritmie

Aritmie ipocinetiche	Aritmie ipercinetiche
Ben tollerate fino a una frequenza di 40/min. Al di sotto compaiono i segni di una bassa portata cardiaca. <15-20/min ⇒ sincope.	Perdita del contributo atriale al riempimento ventricolare (flutter e fibrillazione atriale). La portata cardiaca aumenta all'aumentare della frequenza fino a 160/min; al di sopra cala rapidamente. Al crescere della frequenza, cala il periodo di diastole e resta circa uguale la durata della sistole ⇒ tendenza all'ischemia miocardica.

Per frequenze di 60/min: durata sistole = $\frac{1}{2}$ durata diastole = 330 + 660 ms = 1000 ms.

Per frequenze di 120/min: durata sistole = 330 ms, durata diastole = 170 ms.

Per frequenze di 180/min: durata sistole = 270 ms, durata diastole = 60 ms.

La perfusione miocardica avviene ~ solo in diastole ⇒ se si accorcia troppo la diastole (= se la frequenza è troppo alta), il cuore non è più irrorato ⇒ ischemia.

Aritmie ipocinetiche

- Sinusali ⇒ hanno origine nel nodo seno-atriale:
 - Bradicardia
 - Blocco seno-atriale
- Blocchi atrio-ventricolari ⇒ hanno origine nel nodo atrio-ventricolare:
 - I grado
 - II grado
 - Con periodismo
 - Senza periodismo
 - III grado
- Blocchi di branca dx e sx

Il nodo S-A è innervato dal vago, che ne rallenta la frequenza di scarica.

Bradicardia ⇒ ↓ frequenza cardiaca, ma ECG normale. Il nodo S-A scarica più lentamente.

Blocco S-A ⇒ l'impulso che si forma nel nodo S-A non riesce a depolarizzare il miocardio atriale e a venir trasmesso al sistema A-V. Quindi, il nodo A-V diventa il nuovo

pacemaker, sia per i ventricoli che per gli atri \Rightarrow l'impulso viaggia negli atri in direzione opposta; atri e ventricoli si contraggono insieme (\Rightarrow < efficienza).

Blocco A-V di I grado \Rightarrow intervallo PR (tra contrazione atriale e contrazione ventricolare) $> 0,25$ s. Può essere dovuto a farmaci. Non ha risvolti funzionali, non è grave.

Blocco A-V di II grado \Rightarrow più grave; intervallo PR più lungo:

- Con periodismo \Rightarrow ogni tanto si perde una sistole ventricolare.
- Senza periodismo \Rightarrow un impulso è trasmesso e il successivo no \Rightarrow ritmo 2:1, 3:1, ... (sistole atriale : sistole ventricolare)

Blocco A-V di III grado \Rightarrow non c'è trasmissione dell'impulso tra atri e ventricoli, i quali si contraggono ciascuno con un proprio ritmo autonomo. Il ritmo globale risultante è altamente irregolare: la contrazione atriale e ventricolare è altamente scoordinata.



Blocchi di branca \Rightarrow una delle due branche del fascio di His è rallentata nella trasmissione. Es., blocco di branca sx \Rightarrow la branca dx fa contrarre il ventricolo dx, poi l'impulso si porta a sx e fa contrarre con un attimo di ritardo il ventricolo sx. Sull'ECG si nota che il ventricolo sx si contrae un attimo dopo il ventricolo dx.

- { Blocco di branca dx \Rightarrow non sempre patologico
- { Blocco di branca sx \Rightarrow patologico \Rightarrow indice di cardiopatia, perché è formato da molte fibre; quindi, quando si manifesta, vuol dire che già molte fibre sono state danneggiate.

Aritmie ipercinetiche

- Extrasistolia atriale, giunzionale, ventricolare
- Aritmie ad attività elettrica totalmente desincronizzata
 - Fibrillazione atriale
 - Fibrillazione ventricolare
- Aritmie ad attività elettrica parzialmente desincronizzata
 - Aritmia atriale caotica
- Aritmie ad attività elettrica sincronizzata
 - A livello sopraventricolare
 - Flutter striale
 - Tachicardia sopraventricolare focale
 - Tachicardia sopraventricolare da rientro

- A livello ventricolare
 - Tachicardia ventricolare comune
 - Tachicardia ventricolare da rientro
- A livello sopraventricolare + ventricolare
 - Tachicardie reciprocanti di Wolf-Parkinson-White

Extrasistoli ⇒ contrazioni premature generate negli atri, nella giunzione A-V o nei ventricoli, dal miocardio di lavoro.

Una contrazione prematura equivale a una contrazione a riempimento insufficiente ⇒ sensazione di battito mancante (perché la gittata sistolica è stata scarsa).

Dopo un'extrasistole c'è una pausa compensatoria.

Extrasistole atriale ⇒ compare subito dopo un complesso QRS; ha caratteristiche anomale (può avere polarità invertita).

Extrasistole giunzionale ⇒ nasce nel nodo A-V. Si ha una contrazione ventricolare normale e una contrazione atriale di polarità invertita e ravvicinata nel tempo.

Extrasistole ventricolare ⇒ no trasmissione all'atrio. Se origina a dx ⇒ aspetto simile a un blocco di branca dx (e viceversa).

Aritmie ad attività elettrica totalmente desincronizzata ⇒ danno un polso completamente disomogeneo, le cui componenti non possono essere distinte.

Fibrillazione atriale ⇒ compare di solito in atri molto dilatati (⇒ scompenso cardiaco).

Si formano singole aree sparse in cui nascono foci di contrazione ⇒ l'impulso non si trasmette, perché ogni fibra si contrae per conto suo.

Gli impulsi (3-400/min) arrivano al nodo A-V ⇒ esso entra però in refrattarietà e scarica con una frequenza inferiore, con un ritmo non del tutto omogeneo.

I ventricoli si contraggono normalmente.

Si può vivere per anni in questa condizione, senza troppi problemi (si perde però il contributo atriale alla sistole ventricolare; in più il sangue ristagna negli atri inattivi ⇒ trombi ⇒ emboli (quando riprende il ritmo sinusale)).

Fibrillazione ventricolare ⇒ tantissimi foci nei ventricoli, che scaricano ognuno con un suo ritmo ⇒ contrazione asincrona ⇒ dopo 3-4 s, sincope. La situazione è reversibile per qualche minuto. Questa condizione è rapidamente mortale.

Aritmie ad attività elettrica sincronizzata ⇒ c'è un ritmo.

Due possibilità:

- Focali
- Da rientro

Spesso sono un po' di un tipo e un po' dell'altro.

Tachicardia sopraventricolare focale ⇒ molte sistoli originate di seguito da uno stesso punto del miocardio atriale.

Tachicardia ventricolare comune ⇒ molte sistoli originate di seguito da uno stesso punto del miocardio ventricolare. Se il focus è a dx ⇒ aspetto del blocco di branca sx (e viceversa).

Tachicardie da rientro ⇒ c'è un'onda che circola nel miocardio da un punto a un altro, prima in un senso e poi in un altro.

Tachicardie reciprocanti della sindrome di Wolf-Parkinson-White ⇒ ci sono due fasci che fanno passare l'impulso tra atri e ventricoli: il fascio di His e il fascio di Kent. Di solito il fascio di His è più efficiente del fascio di Kent ⇒ l'impulso è veicolato solo dal fascio di His. Oppure entrambi possono avere un'efficienza simile ⇒ tutti e due veicolano l'impulso ⇒ contrazione prematura della parte basale del ventricolo sx (⇒ stimolata dal fascio di Kent).

Questi pazienti sono a rischio di sviluppare gravi aritmie: può svilupparsi un meccanismo di rientro ⇒ il ventricolo depolarizza l'atrio: l'impulso scende col fascio di His e risale col fascio di Kent; quindi il ciclo si ripete. La frequenza risultante è molto alta.

Flutter atriale ⇒ circolo reciprocante a livello atriale che trasmette i suoi impulsi al nodo A-V, cosicché il ritmo ventricolare è una frazione fissa di quello atriale ⇒ ritmo 3:1, 4:1, ... ⇒ la frequenza passa bruscamente da ~120 a ~180/min. Frequenza atriale = 250-300/min.

È un caso particolare di tachicardia reciprocante interatriale. Nelle altre forme di tachicardia reciprocante interatriale l'aspetto ECG è meno evidente ⇒ no onde a denti di sega.

Aritmie ad attività elettrica parzialmente desincronizzata ⇒ una via di mezzo tra quelle totalmente desincronizzate e quelle sincronizzate.

Aritmia sinusale respiratoria ⇒ normale. La frequenza ↑ durante l'inspirazione e ↓ durante l'espiazione.

Extrasistole ventricolare ⇒ complesso QRS anomalo (più lento ⇒ aspetto del blocco di branca).

Blocco seno-atriale ⇒ si perde un battito e poi si ha un battito originato dal nodo A-V (avviatore secondario) ⇒ battito di scappamento, senza onda P.

Fisiopatologia dell'apparato respiratorio

Anatomia funzionale - concetti chiave:

- Zone di conduzione vs zone di respirazione
- Distribuzione della cartilagine e del muscolo liscio
- Lobulo polmonare
- Acino polmonare
- Letto capillare polmonare

Controllo della respirazione - concetti chiave:

- Centri bulbo-pontini
- Riflessi parenchimali e muscolari
- Stimoli chimici
- Stimoli nervosi
- Perché si respira mentre si dorme?
Perché i centri respiratori sono autonomi (\Rightarrow SNA).
- Perché non si riesce a trattenere il respiro a lungo?
Normalmente, nella respirazione, i muscoli non hanno un punto di equilibrio \Rightarrow in apnea compare la fatica dei muscoli inspiratori, che rimangono contratti a lungo.

Meccanica della respirazione - concetti chiave:

- Pressioni intrapolmonari e intrapleuriche
- Curve pressione/volume
- Resistenze all'inspirazione e all'espiazione
- Spazio morto e ventilazione alveolare
- Distribuzione della ventilazione

Compliance = $\Delta P/\Delta V \Rightarrow$ distensibilità del parenchima polmonare
Se \uparrow compliance, \downarrow sforzo respiratorio.

Diffusione dei gas - concetti chiave:

- Membrana alveolo-capillare \Rightarrow dev'essere sottilissima
- Determinanti della diffusione della CO_2
- Determinanti della diffusione dell' O_2
- Curva di dissociazione dell'ossi-Hb
- Rapporto ventilazione/perfusione

Se \uparrow compliance della membrana alveolo-capillare \Rightarrow ostacolo a scambi respiratori.

La CO_2 diffonde molto più facilmente dell' $O_2 \Rightarrow$ la diffusione della CO_2 è meno sensibile (rispetto a quella dell' O_2) all' \uparrow spessore della membrana alveolo-capillare.

Alterazioni del rapporto ventilazione-perfusione

Sprego di perfusione (aree perfuse ma non ventilate) \Rightarrow es., ostruzione di un bronco:

Il sangue passa per aree funzionalmente inefficaci e va nella circolazione arteriosa senza essere depurato (come se vi fosse uno shunt dx-sx (\Rightarrow mescolanza di sangue arterioso e venoso)). Conseguenze: ipossia e ipercapnia. Non c'è compenso, perché le parti normalmente ventilate non possono \uparrow pO_2 arteriosa a > 100 mmHg.

Spreco di ventilazione (aree ventilate ma non perfuse) \Rightarrow es., embolia polmonare:

La ventilazione è in parte inutile, e l'eccesso di portata cardiaca va a perfondere aree già normalmente ventilate, che non possono migliorare la loro ossigenazione. Conseguenze: ipossia con normocapnia (perché, se c'è più sangue, il tempo di circolo è minore \Rightarrow l' O_2 non riesce a diffondere in modo adeguato; la CO_2 sì (perché la CO_2 è più diffusibile dell' O_2)). L'ipossia può stimolare iperventilazione \Rightarrow si ha ipossia (perché con l'embolia polmonare l'ipossia non può essere corretta) con ipocapnia.

Nel tempo compaiono adattamenti riflessi che riducono la perfusione delle aree non ventilate e correggono almeno in parte questi eventi.

Insufficienze respiratorie

Aspetti generali:

- Ipossiemia alveolare
- Ipossiemia arteriosa
- Ipercapnia

Sono di solito condizioni associate.

Classificazione fisiopatologica delle insufficienze respiratorie (IR):

✓ IR dipendenti dall'ambiente esterno \Rightarrow es., bassa pO_2 nell'aria.

✓ IR dipendenti da alterazioni del sistema respiratorio

○ Extrapolmonari \Rightarrow es., lesioni neuro-muscolari, depressione dei centri respiratori.

○ Polmonari \Rightarrow es., corpi estranei nelle vie aeree, polmonite lobare.

✓ IR dipendenti da alterazioni degli scambi alveolari \Rightarrow es., shunt dx-sx, fibrosi polmonare.

✓ IR dipendenti da alterazioni del sistema di trasporto dei gas ad opera del sangue circolante \Rightarrow shock, anemia marcata.

✓ IR dipendenti da alterazioni del trasporto di O_2 dal sangue capillare ai mitocondri \Rightarrow es., stasi della circolazione capillare, avvelenamento dei mitocondri da cianuro.

Pneumopatie ostruttive

La principale alterazione è l' \uparrow delle resistenze al flusso aereo, secondaria alla \downarrow del calibro delle vie aeree di conduzione.

L' \uparrow di resistenza può essere dovuto a fenomeni patologici localizzati:

- Nel lume \Rightarrow ipersecrezione di muco nell'asma e nella bronchite cronica
- Nella parete delle vie aeree \Rightarrow broncocostrizione nell'asma
- Nelle strutture di trasporto che circondano le vie aeree \Rightarrow perdita di elasticità e conseguente collasso delle piccole vie aeree nell'enfisema polmonare.

Normalmente, l'espiazione avviene per rilasciamento passivo e ritorno elastico della muscolatura.

Se si perde elasticità, i sacchi alveolari sono iperdistesi e i bronchi meno elastici \Rightarrow ci vuole uno sforzo muscolare per espirare. A metà espiazione, la P esercitata dall'esterno strozza i bronchioli \Rightarrow l'aria viene intrappolata negli alveoli (non sarebbe successo se l'espiazione fosse stata basata solo sul ritorno elastico).

Per migliorare la ventilazione negli enfisematosi \Rightarrow si fa respirare con un boccaglio $\Rightarrow \uparrow$ P nelle vie aeree \Rightarrow i bronchioli collassano meno.

Asma bronchiale

Sindrome clinica caratterizzata da episodi accessuali di:

- Broncospasmo
- Edema e ipersecrezione bronchiale/bronchiolare
- Ipersecrezione di muco

Normalmente il paziente sta bene; la condizione diviene manifestamente patologica solo durante gli accessi.

Tali accessi sono scatenati dall'esposizione a determinati allergeni (***asma estrinseco*** \Rightarrow pollini, polveri (\Rightarrow in autunno, quando si accendono i termosifoni e circola aria per moti convettivi, si alza la polvere)) o a vari stimoli aspecifici (***asma intrinseco***).

Fisiopatologia dell'ostruzione delle piccole vie aeree

1. Il flusso d'aria è direttamente proporzionale alla pressione e inversamente proporzionale alla resistenza delle vie aeree (quest'ultima è determinata dal diametro delle vie aeree).
2. La P effettiva durante l'inspirazione è dovuta ai muscoli inspiratori.
3. La P effettiva durante l'espiazione è per la maggior parte dovuta al ritorno elastico dei polmoni.
4. Solo nell'espiazione forzata si usano i muscoli espiratori.
5. Le R possono \uparrow per broncocostrizione. I muscoli lisci bronchiali sono innervati da fibre adrenergiche (che provocano broncodilatazione \Rightarrow effetto β_2 -adrenergico) e da fibre colinergiche di origine vagale (che provocano broncocostrizione).

Patogenesi dell'attacco asmatico

Eventi infiammatori con:

1. Danno o attivazione delle cellule epiteliali

- Rilascio di citochine ad azione chemiotattica o attivante sui neutrofili
- Presentazione dell'antigene ai linfociti
- Iperplasia e ipersecrezione delle cellule caliciformi mucipare
- Necrosi parcellari dell'epitelio, potenziamento dei riflessi sensoriali a partenza dalle vie aeree (*iper-reattività bronchiale*) \Rightarrow difficile da contrastare: resta una broncocostrizione potenzialmente letale.

2. Attivazione dei linfociti

- Esposizione dell'antigene con proliferazione linfocitaria
- \uparrow dell'espressione delle citochine con attivazione di altre cellule effettrici (mastociti, eosinofili, macrofagi)
- Attivazione dei linfociti B; \uparrow della sintesi di IgE
- \uparrow dell'attivazione linfocitaria per azione di citochine rilasciate localmente

3. Attivazione dei mastociti e degli eosinofili

- Rilascio di mediatori di fase acuta e mediatori citotossici da parte degli eosinofili
- Attivazione dei mastociti IgE-mediata con rilascio di mediatori di fase acuta (leucotrieni, istamina, ...)
- Neoproduzione mastocitaria di molte citochine ad azione attivante in molti tipi cellulari

Asma - Fattori provocativi

1. Mediatori fisiologici della contrazione della muscolatura liscia: istamina, metacolina (⇒ sostanza usata nei test per saggiare la reattività bronchiale; ha azione colinergica; induce broncocostrizione esagerata solo negli asmatici), beta-bloccanti (farmaci).
2. Allergeni: molecole organiche complesse (forfora di animali, acari della polvere, enzimi, polveri del legno, pollini, ecc.), oppure sostanze chimiche a basso pM (penicillina, isocianati, cromati, ecc.).
3. Agenti fisico-chimici: esercizio fisico, iperventilazione con aria fredda e secca, inquinanti atmosferici, infezioni respiratorie virali.

Asma estrinseco

È la forma più tipica.

Aumentata reattività delle vie aeree per allergia IgE-mediata a varie sostanze (pollini, derivati degli acari della polvere, farmaci). Il paziente produce elevate quantità di IgE specifiche per gli allergeni (i soggetti normali producono invece molte IgG specifiche per gli allergeni ⇒ no attivazione dei mastociti), che si trovano anche sulla superficie dei basofili (mastociti) tissutali dei bronchi e dei bronchioli. Alla comparsa dell'Ag, si ha reazione Ag-Ac di tipo I, con liberazione di istamina e di altri mediatori della flogosi, che provocano broncocostrizione, edema e produzione di muco.

Asma intrinseco

Originato da cause meno evidenti, spesso per sforzo o per esposizione al freddo. L'aria fredda causa degranulazione dei basofili come nelle forme IgE-mediate.

N.B. = Tutti i soggetti, se esposti al freddo, sviluppano broncocostrizione, ma nei pazienti con asma intrinseco la soglia è più bassa.

Accesso asmatico

- All'inizio tosse secca, poi respiro sibilante (⇒ ostruzione dei bronchioli), con espirio via via più prolungato.
- Torace in atteggiamento inspiratorio (espanso). Alla fine dell'espirio, il paziente non mobilizza tutta l'aria ⇒ polmoni iperinflati (= distesi al max).
- Compare poi ipossia (cianosi), agitazione, sudorazione.
- L'emogasanalisi dimostra all'inizio ipossia con ipocapnia (⇒ a causa dell'iperventilazione; l'ipocapnia è dovuta alla migliore diffusibilità della CO₂), poi ulteriore aggravamento con ipossia con normocapnia. Nei casi particolarmente gravi compare ipercapnia con acidosi respiratoria ⇒ segno grave, perché indica che la ventilazione alveolare è insufficiente a eliminare la CO₂ e l'acidosi

peggiora la funzione muscolare (aggravamento della fatica muscolare). In tali circostanze è spesso necessaria l'intubazione.

- Al di fuori delle crisi, il paziente non presenta alterazioni respiratorie degne di rilievo.

L'accesso asmatico inizia con la degranolazione dei basofili, si attiva la cascata immunologica, si ha traspirazione di muco e difficoltà all'espiazione.

Anche nei Paesi sviluppati la mortalità per asma non cala, anzi è in aumento.

Terapia:

- Si cerca di dilatare i bronchi
- Se la pO_2 è molto bassa \Rightarrow ventilazione con intubazione.

Bronchi di morto:

- Pareti disepitelizzate
- Forte infiammazione con infiltrato
- Sostituzione con muco

Terapia d'urgenza della crisi asmatica:

1. Ossigeno
2. Se la ventilazione non è ancora molto compromessa \Rightarrow aerosol:
 - β_2 -stimolanti
 - corticosteroidi
3. Se la ventilazione è già molto compromessa \Rightarrow endovena:
 - β_2 -stimolanti
 - corticosteroidi
 - teofillinici
4. Se compare importante ipercapnia \Rightarrow considerare la ventilazione assistita.

Il parametro determinante la via di somministrazione della terapia è il grado di difficoltà inspiratoria.

Bisogna decidere se fare una terapia o l'altra. Il paziente va istruito ad automedicarsi e a distinguere se la terapia può funzionare; altrimenti si perde tempo.

Se il paziente ha 6-7 secondi di espirio e un attimo impercettibile di inspirio, il farmaco per aerosol non funziona. Se l'inspirio dura almeno 2 secondi si può usare l'aerosol.

Broncopneumopatie croniche ostruttive:

- *Bronchite cronica*
- *Enfisema polmonare*

Bronchite cronica

Quadro clinico caratterizzato da episodi di tosse produttiva con dispnea e ostruzione almeno in parte reversibile, presenti per almeno 3 mesi all'anno per almeno 2 anni consecutivi.

Il quadro patologico predominante è un processo infiammatorio a carico delle vie aeree con ispessimento della mucosa ed ipersecrezione di muco, che determina la comparsa di ostruzione diffusa.

Causa principale ⇒ fumo di sigaretta.

Enfisema polmonare

Si ha un ingrandimento degli spazi aerei posti distalmente agli alveoli terminali, accompagnato da distruzione delle loro pareti in assenza di segni di fibrosi, ma con perdita delle fibre elastiche.

A ciò consegue ostruzione al flusso (non reversibile), perdita di superficie di scambio alveolare e di letto capillare e, di conseguenza, ipossia ⇒ *insufficienza respiratoria*.

Nell'enfisema, si ha perdita della capacità elastica ⇒ se ci sono poche fibre elastiche, il polmone funziona male. Le fibre elastiche non sono un patrimonio fisso; tuttavia la loro rigenerazione è molto delicata (più di quella delle fibre collagene). C'è un equilibrio particolare tra produzione e distruzione delle fibre elastiche: l'organismo produce delle sostanze che inibiscono le sostanze che distruggono le fibre elastiche (es., α_1 -antitripsina). Il danno avviene per eccesso di elastasi rispetto ad anti-elastasi.

Qualunque infiammazione (⇒ macrofagi, neutrofili) finisce per produrre una certa quantità di elastasi ⇒ distruzione dei setti interalveolari.

Ci sono varie anti-elastasi. C'è una patologia da carenza congenita di α_1 -antitripsina ⇒ i pazienti vanno incontro a enfisema in età giovanile, anche se non fumano.

Inoltre, anche agenti ossidanti come il fumo di sigaretta danneggiano le fibre elastiche.

Terapia (riduce l'enfisema):

- Inibitori dell'elastasi
- Blocco con anti-ossidanti (Vit E)

Spesso, bronchite cronica ed enfisema si associano.

Pneumopatie restrittive

Diminuiscono la quantità di polmone disponibile per gli scambi gassosi.

Sono dovute a:

- Anormalità di forma o espansibilità della gabbia toracica ⇒ es., cifoscoliosi (⇒ gobba), tumefazioni addominali con innalzamento degli emidiaframmi (⇒ ascite), dolore addominale.
- Modificazioni della dinamica della pressione all'interno della cavità toracica ⇒ es., pneumotorace, versamento pleurico.
- Degenerazione fibrosa del tessuto polmonare od occupazione da parte di altri tessuti ⇒ es., fibrosi polmonari, polmonite, neoplasie, cisti.

Il pneumotorace insorge in seguito ad accoltellamento, ad es.: quando si toglie il coltello, l'aria penetra. Quando il paziente respira, l'aria può entrare attraverso il naso e anche attraverso il foro. L'aria sceglie la via con minore resistenza (il foro). Così il

polmone tende a collassare. In questa condizione, ventila solo il polmone integro. Bisogna tappare il foro quanto prima.

Pneumotorace:

- *Chiuso* ⇒ accoltellamento senza togliere il coltello, oppure pneumotorace spontaneo (la bolla di enfisema sottopleurica si rompe, ma poi l'aria viene riassorbita).
- *Aperto* ⇒ accoltellamento e si toglie il coltello ⇒ rimane un buco, attraverso il quale l'aria entra ed esce.
- *Ipereso o a valvola* ⇒ l'aria può entrare, ma non uscire.

Se entra molta aria ⇒ il polmone collassa completamente.

Tessuto polmonare occupato da altri tessuti o diventato fibroso ⇒ non è più superficie di scambio per gli scambi gassosi.

Es., polmonite lobare franca ⇒ essudato negli alveoli ⇒ è come se il lobo colpito non esistesse, ai fini degli scambi gassosi. È uno stato reversibile.

Spirometria ⇒ situazione restrittiva e ostruttiva.

Principali parametri spirometrici:

- Volume corrente
- Capacità vitale forzata (FVC)
- Capacità polmonare totale (TLC)
- Volume espiratorio massimo nel primo secondo di espirazione (FEV₁ o VEMS)
- FEV₁/FVC
- FEV₁=VEMS ⇒ volume espiratorio massimo nel primo secondo di espirazione. In realtà si misura la FEV₁ sulla FVC (FEV₁/FVC). Di solito FEV₁/FVC = 80% di CV.

Es., pneumotorace chiuso (patologia restrittiva) ⇒ siccome un polmone non ventila, il paziente ventila a 1,5-2 l, invece che a 2-3 l.

Inspirazione forzata ⇒ non arriva a 6 l, bensì a 3,5 l.

Espirazione forzata, capacità vitale ⇒ ↓.

FEV₁/FVC ⇒ normale o ↑.

Volume residuo ⇒ normale.

Es., asma bronchiale (patologia ostruttiva) ⇒ il volume residuo ↑, mentre la capacità vitale e FEV₁/FVC sono ↓. Il FEV₁ è molto ↓. Si vede il paziente respirare con difficoltà, il torace è espanso.