

	REGIONE AUTONOMA FRIULI VENEZIA GIULIA
DIREZIONE CENTRALE SALUTE, POLITICHE SOCIALI E DISABILITÀ	
tel + 39 040 377 5551 fax + 39 040 377 5523	salute@certregione.fvg.it salute@regione.fvg.it I - 34124 Trieste, riva Nazario Sauro 8

**Linee di indirizzo per l'individuazione e la gestione clinico-assistenziale delle persone affette da
alterazione degli enzimi epatici**
Decreto n° 2068/SPS del 21/12/2018

Il Direttore dell'Area dei servizi assistenza ospedaliera

Visto il Documento di indirizzo per la presa in carico delle gravi insufficienze d'organo dell'Accordo Conferenza Stato Regioni n 179 del 26 settembre 2012 che indica il modello hub & spoke quale riferimento per la costruzione delle reti di presa in carico dedicate per singole filiere d'organo;

Vista la DGR 28 marzo, 2014 n. 594, "Attivazione della Rete regionale per la presa in carico delle gravi insufficienze d'organo e trapianti"; con la quale è stato previsto di realizzare specifiche filiere, suddivise per organo, che consentano di approntare un modello regionale di risposta alla domanda, attraverso la definizione di protocolli diagnostico terapeutici che assicurino al paziente il trattamento migliore e la continuità dell'assistenza;

Visto il documento "Rete delle gravi insufficienze d'organo e trapianti della Regione Friuli Venezia Giulia: Filiera Fegato", elaborato dalla Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia con il contributo e la condivisione degli specialisti operanti nelle strutture regionali coinvolte nella rete, ed approvato dai direttori sanitari e dalle associazioni dei cittadini per le patologie epatiche e i trapianti di fegato presenti in regione, in due incontri tenutisi presso la Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, rispettivamente in data 3 dicembre 2014 e 10 dicembre 2014;

Valutata la necessità di disciplinare l'organizzazione con la quale la Regione Friuli Venezia Giulia intende assicurare su tutto il territorio la presa in carico clinico-assistenziale, in termini di accesso ai servizi, diagnosi e cura, delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici;

Alla luce dell'attività di approfondimento condotta dal gruppo di lavoro regionale identificato all'interno del gruppo di coordinamento della Rete "Filiera fegato", che ha portato alla stesura del documento di riferimento: "Linee di indirizzo per l'individuazione e la gestione clinico-assistenziale delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici" che rappresenta un valido riferimento e supporto per i professionisti della regione;

Ritenuto che la predisposizione di documenti tecnici (percorsi diagnostico terapeutici assistenziali, protocolli, linee guida, ecc.) renda possibile la definizione e la condivisione delle buone pratiche e delle modalità di trattamento più appropriate per il trattamento di molte patologie epatologiche con l'obiettivo di uniformare i comportamenti degli operatori sanitari e garantire la cura della persona e la continuità assistenziale;

Rilevato che il suddetto documento risulta in linea con le Linee Guida e le Raccomandazioni di *best practice*, fornisce indicazioni condivise tra gli operatori di settore ed è stato approvato dal Gruppo di Coordinamento della Rete "Filiera fegato" nella seduta del 10 dicembre 2018;

Valutato che il presente documento rappresenta un tassello da inscrivere in un più ampio progetto di diagnosi e cura delle patologie epatiche e dell'insufficienza d'organo da estendere ed applicare all'intera regione, con lo scopo di offrire prestazioni sanitarie appropriate e di elevato livello per i pazienti affetti da malattie epatiche;

Preso atto che il modello organizzativo individuato per la realizzazione della "Filiera Fegato", valorizza il ruolo dei Centri regionali che svolgono documentata attività diagnostico terapeutica relativa alle principali malattie epatiche e, nella fase avanzata di malattia epatica, del Centro Regionale Trapianti della Regione Friuli Venezia Giulia;

Ritenuto di approvare il documento "Linee di indirizzo per l'individuazione e la gestione clinico-assistenziale delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici" allegato al presente decreto di cui costituisce parte integrante;

Tutto ciò premesso;

Decreta

- Di adottare a livello regionale il documento "Linee di indirizzo per l'individuazione e la gestione clinico-assistenziale delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici" allegato al presente decreto di cui costituisce parte integrante.
- Di trasmettere copia del presente provvedimento agli Enti Sanitari della Regione per gli adempimenti di competenza.

Il Direttore di Area
dott. Giuseppe Tonutti

Linee di indirizzo per l'individuazione e la gestione clinico-assistenziale delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici



Elaborazione del documento

Davide	Bitetto	Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Dip. Medicine Specialistiche, Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata S. Maria della Misericordia – ASUIUD
Novella	Boscato	S.C. Medicina interna Pordenone AAS 5 Friuli Occidentale
Nadia	Cristan	Clinica Patologie del Fegato, Dipartimento Chirurgia Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di Tieste - ASUITS
Saveria Lory	Crocè	UCO di Gastroenterologia ed Epatologia- Dipartimento Universitario di Scienze Mediche, Clinica Patologie del Fegato ASUITS
Elena	Garlatti	S.C. Medicina interna Pordenone AAS 5 Friuli Occidentale
Flora	Masutti	Clinica Patologie del Fegato, Dipartimento Chirurgia Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata di Tieste - ASUITS
Sonia	Piemonte	Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Dipartimento Medicine Specialistiche, Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata S. Maria della Misericordia – ASUIUD
Roberta	Sabbion	Direttore UOC Dipartimento dipendenze AAS5- Pordenone Referente Regionale per le dipendenze
Pierluigi	Tonitutto	Unità di Epatologia e Trapianto di Fegato, Dipartimento Medicine Specialistiche, Azienda Sanitaria-Universitaria Integrata S. Maria della Misericordia – ASUIUD
Massimo	Toffolo	MMG AAS5

Collaborazione Gruppo radiologi

Silvia Magnaldi	Direttore S.C. Radiologia Pordenone-Sacile AAS5 "Friuli Occidentale"
Paola Martingano	Unità Clinico Operativa di Radiologia Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute Ospedale di Cattinara, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste
Fulvio Stacul	Direttore S.C. Radiologia Ospedale Maggiore - ASUITS
Tiziano Stocca	Dirigente S.C. Radiologia Ospedale Gorizia- Monfalcone AAS2
Massimo Valentino	Direttore S.O.C. Radiologia - Azienda per l'Assistenza Sanitaria Alto, Friuli Collinare e Medio Friuli
Alessandro Vit	Dirigente Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine - SOC Diagnostica angiografica e radiologia interventistica

Revisione del documento

Roberta Chiandetti Direzione Centrale Salute, politiche sociali e disabilità

Approvazione

Tonutti Giuseppe Direzione Centrale Salute, politiche sociali e disabilità

La presente edizione è stata chiusa in redazione nel mese di dicembre 2018
Gli autori dichiarano che le informazioni contenute nella presente pubblicazione sono prive di conflitti di interesse

Sommario

1	PREMESSA	5
2	Scopo del documento	6
3	Destinatari	6
4	Organizzazione Regionale	7
5	ALTERAZIONE ENZIMI EPATICI	8
5.1	Valutazione diagnostica del paziente con enzimi epatici alterati.....	8
5.2	NAFLD.....	8
5.3	Percorso ambulatoriale alterazione enzimi epatici - LFT-.....	9
5.3.1	Quando sospettare un uso dannoso di alcol - come definire i parametri di abuso alcolico.....	1
5.4	Criteri diagnostici.....	3
5.4.1	Indicazioni cliniche all'esecuzione dell'esame ecografico in epatologia.....	3
5.4.2	Refertazione ecografica per sospetta patologia epatobiliare I livello.....	3
5.4.3	Biopsia epatica.....	3
5.5	SERD.....	4
5.6	Counseling.....	5
5.7	Il colloquio.....	7
5.8	Indicazioni per la "prescrizione" degli stili di vita.....	7
5.9	Matrice delle attività per la valutazione diagnostica paziente con alterazione enzimi epatici....	8
6	Il Follow-up	9
7	Indicatori di processo e di esito	10
8	Allegati	11
8.1	Algoritmo diagnostico nelle epatiti autoimmuni (AIH).....	11
8.2	Algoritmo diagnostico nelle alterazioni dei LFT con prevalente componente colestatica.....	12
8.3	Algoritmo diagnostico in caso di iperferritinemia.....	13
8.4	Algoritmo diagnostico in caso di sospetto di malattia di Wilson.....	14
8.5	Manifestazioni epatiche di malattie non primitivamente epatiche.....	15
8.6	Malattie neoplastiche del fegato.....	15
8.7	Scheda di presa in carico.....	16
8.8	Scheda segnalazione SerD.....	17
8.9	Consulenza alcologica.....	18
9	Bibliografia	20

1 **PREMESSA**

Le malattie del fegato rappresentano un gruppo molto eterogeneo di condizioni morbose con diversi profili di acuzie, severità clinica, storia naturale e prognosi. Accanto a forme abbastanza infrequenti di malattia epatica acuta fulminante che richiedono quale terapia il trapianto epatico d'urgenza, esistono forme più frequenti di malattia epatica subacuta a prognosi spesso severa nel medio termine che, analogamente alle precedenti, rappresentano un'indicazione consolidata al trapianto epatico. La maggior parte delle malattie epatiche ha un andamento cronico, con progressiva alterazione strutturale dell'architettura epatica alla quale segue una progressiva deficienza funzionale dell'organo, sino a giungere all'insufficienza epatica terminale. Una ulteriore complicanza delle malattie epatiche croniche è rappresentata dall'insorgenza del carcinoma epatocellulare primitivo (HCC).

L'etiologia delle malattie epatiche è molto variegata poiché può essere riconducibile ad infezioni virali con tropismo epatico (prevalentemente virus dell'epatite A, B, C, D, E), a malattie metaboliche (steatosi e steato-epatite), malattie genetiche, autoimmuni e da accumulo di metalli o secondarie all'eccessivo uso di alcolici. Con sempre maggiore frequenza sono inoltre segnalate malattie epatiche, anche severe, la cui etiologia può essere riconducibile all'assunzione di farmaci o prodotti "over the counter".

Analizzando il tasso di letalità della malattia cirrotica del fegato con quello di malattie croniche che interessano altri organi ed apparati (cardiovascolari, polmonari, metaboliche, renali), appare evidente come il tasso di mortalità per malattie epatiche sia molto più elevato nella fascia di popolazione di età più giovane. Questo aspetto giustifica oltre all'incremento dei costi diretti e sociali per la gestione delle malattie epatiche (ricoveri ospedalieri, visite, farmaci) un altrettanto importante incremento dei costi indiretti (perdita di giornate di lavoro, necessità di assistenza esterna, disabilità di vario grado).

La distribuzione non coordinata di servizi che erogano prestazioni sanitarie a pazienti affetti da una patologia epatica può dar luogo a disparità rispetto alla garanzia di poter usufruire in ogni luogo di un'assistenza uniforme, sicura e sempre aggiornata agli standard di riferimento. Ne consegue la necessità di mappare tutte le strutture della regione che si occupano della diagnosi e cura delle malattie epatiche e di promuovere la loro organizzazione in una rete funzionale, all'interno della quale vengano definiti e condivisi strumenti e percorsi di gestione omogenei.

In tale ottica, i percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) sono interventi complessi basati sulle migliori evidenze scientifiche e caratterizzati dall'organizzazione del processo di assistenza per gruppi specifici di pazienti, attraverso il coordinamento e l'attuazione di attività consequenziali standardizzate da parte di un team multidisciplinare. Da diversi anni, i PDTA vengono utilizzati per migliorare la qualità, l'efficienza e l'uniformità dei trattamenti erogati, al fine di garantire il migliore standard di cura al maggior numero di pazienti, assicurando la loro presa in carico e la continuità assistenziale.

L'implementazione di strumenti informativi comuni, necessari per consentire il lavoro in rete delle strutture regionali è una delle funzioni che la regione Friuli Venezia Giulia, a seguito dell'emanazione della legge di riforma (17/2014), persegue anche con l'avvio delle reti di patologia. L'obiettivo perseguito è quello di assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi e delle prestazioni sanitarie, minimizzando il grado di variabilità nelle decisioni cliniche, legato spesso alla mancata condivisione o al difficile accesso alle più recenti conoscenze scientifiche ed alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Questo documento disciplina l'organizzazione con la quale la Regione Friuli Venezia Giulia intende assicurare su tutto il territorio la presa in carico clinico-assistenziale, in termini di accesso ai servizi, diagnosi e cura, delle persone affette da alterazione degli enzimi epatici. Le Linee di indirizzo rappresentano quindi il primo documento da inscrivere in un più ampio progetto di diagnosi e cura delle patologie epatiche e dell'insufficienza d'organo da estendere ed applicare all'intera regione, con lo scopo di offrire prestazioni sanitarie appropriate e di elevato livello per i pazienti affetti da malattie epatiche e di costruire una organizzazione più efficace ed efficiente per gli operatori sanitari.

Per garantire la diffusione e l'adozione del presente documento nelle strutture sanitarie regionali, dovranno essere avviate azioni e revisioni organizzative favorevoli alla presa in carico delle persone affette da malattie epatiche.

2 Scopo del documento

Le linee di indirizzo definiscono i nodi del percorso di individuazione e gestione della patologia epatica, le loro specifiche funzioni e le modalità operative con le quali questi si rapportano tra loro. Inoltre, la presa in carico del paziente viene declinata all'interno del percorso diagnostico terapeutico e assistenziale previsto per le patologie epatiche di maggior rilievo, che verrà più specificatamente delineato all'interno dei protocolli diagnostico terapeutici ed assistenziali per le singole patologie epatiche che verranno redatti.

L'obiettivo di questo documento è quindi quello di rendere più agevole l'individuazione, la classificazione e la gestione clinico-assistenziale del paziente con alterazione degli enzimi epatici e delle eventuali complicanze associate, in modo da poter garantire al paziente un percorso clinico e assistenziale omogeneo, consentendo al medico di medicina generale (MMG) di poter gestire il paziente in collaborazione con lo Specialista epatologo. Nel documento sono evidenziati i criteri da adottare nella valutazione ambulatoriale del paziente con un'alterazione degli enzimi epatici, graduandoli con diverse priorità in base alla severità del quadro clinico, dalla quale ne derivano la frequenza dei controlli clinici, laboratoristici e strumentali. Una gestione omogenea e condivisa di questi criteri da parte del MMG ha la finalità di consentire un'agevole collaborazione tra Servizi Territoriali, Ospedali di rete e Centri epatologici di riferimento.

L'applicazione del documento a tutti i livelli della rete regionale "Filiera fegato" è finalizzata all'ottimizzazione della gestione del paziente attraverso il raggiungimento dei seguenti obiettivi specifici:

- individuazione della steatosi epatica e prevenzione dello sviluppo delle sindromi evolutive associate
- individuazione dei pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)
- individuazione precoce del paziente con alterazione degli enzimi epatici e presa in carico da parte del MMG/PLS e dello Specialista al fine di giungere ad una corretta diagnosi etiologica che possa portare ad una terapia efficace
- prevenzione del ritardo nel riferimento del paziente allo specialista
- sensibilizzazione e informazione al paziente e ai suoi familiari/caregiver sui fattori di rischio modificabili

3 Destinatari

I destinatari del documento sono i MMG, gastroenterologi, epatologi, internisti, rianimatori, specialisti ospedalieri e/o ambulatoriali, medici dei Dipartimenti di Emergenza e Urgenza, Associazioni dei pazienti, il personale sanitario (medico e infermieristico) dei Servizi Territoriali Distrettuali delle Aziende per l'Assistenza Sanitaria e delle Aziende Ospedaliere-Universitarie Integrate della Regione Friuli Venezia Giulia:

- Strutture Operative delle Aziende Hub della rete epatologica: Presidi Ospedalieri Cattinara e Maggiore di Trieste, Santa Maria della Misericordia di Udine e Santa Maria degli Angeli di Pordenone con relative Terapie Intensive, Medicine Interne, Reparti specialistici, Radiologie e Radiologie Interventistiche, Gastroenterologie, Farmacia, Medicina Trasmfusionale, Laboratorio Analisi Cliniche.
- Strutture Operative degli Ospedali di rete regionale Spoke: PS e AdE, Medicina Generale, Chirurgia, Gastroenterologia, Reparti specialistici, Radiologia, Farmacia, Laboratorio Analisi Cliniche.
- Distretti sanitari della regione e strutture/attività afferenti: Punti Unici di Accesso (PUA), RSA, Assistenza Domiciliare Infermieristica/Riabilitativa.
- Dipartimenti di Prevenzione: Strutture di Igiene Pubblica.
- Strutture dei dipartimenti per le Dipendenze
- Direzioni Sanitarie delle Aziende per l'Assistenza Sanitaria.
- Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS).

4 **Organizzazione Regionale**

L'organizzazione regionale prevista all'interno del documento è costituita da:

- Unità di Epatologia e Trapianti di Fegato - ASUIUD
- Clinica Patologie del Fegato - ASUITS
- Medicine interne
- Gastroenterologie
- Chirurgie generali
- Anatomie Patologiche
- Strutture dei dipartimenti per le dipendenze
- Medici di medicina generale
- Pediatri di libera scelta

Il modello organizzativo di riferimento individuato a livello regionale con il PSSR 2010-2012 è il modello Hub and Spoke, secondo il quale le strutture indicate concorrono ad assicurare, alle persone affette da patologia epatica, l'inquadramento nei percorsi diagnostico terapeutici ed assistenziali più appropriati al quadro clinico presente. Questo permette di assicurare omogeneità di trattamento ai pazienti su tutto il territorio regionale, mantenendo la gestione dei casi a media complessità che non necessitano di supporti tecnologici avanzati presso i presidi ospedalieri di base, centri spoke, ed indirizzando gli utenti che hanno bisogno di interventi che superano la soglia di complessità che gli stessi sono in grado di garantire presso i presidi ospedalieri definiti centri hub. Relativamente alle patologie epatiche l'ambito clinico ideale per la presa in carico e per il trattamento iniziale del paziente risulta essere quello ambulatoriale. Devono essere garantiti ulteriori ambiti con livelli assistenziali crescenti, in grado di gestire le fasi critiche di malattia, articolati in un network assistenziale stabile.

I **centri hub** sono strutture assistenziali, con documentata attività diagnostica e terapeutica nell'ambito delle principali malattie epatiche, che garantiscono le seguenti funzioni:

- definizione diagnostica e formulazione dei piani terapeutici individualizzati per la casistica di riferimento
- interazione con i nodi periferici della rete, ai fini di assicurare la continuità delle cure nel luogo più vicino possibile a quello di vita e lavoro delle persone affette da patologia epatica
- documentata capacità ed esperienza nelle attività diagnostiche e terapeutiche per le patologie epatiche avanzate
- dotazione di idonee strutture di supporto e di servizi complementari inclusi, per le malattie che lo richiedono, i servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica genetico-molecolare e radiologici interventistici
- attività scientifica, con riferimento alla produzione di letteratura scientifica nazionale ed internazionale dimostrabile dall'*impact factor* oltre che la partecipazione a progetti di ricerca nazionali ed internazionali
- attività di ricerca scientifica integrata con altri istituti, ospedali o centri di ricerca

I **centri spoke** collocati nei presidi ospedalieri di base, garantiscono l'attività ambulatoriale epatologica di 1° livello, e concorrono a rendere operativa la rete epatologica collaborando anche con la disponibilità di ricovero dei pazienti con malattia epatica. I centri garantiscono la diagnosi specifica di patologie non complicate, riferiscono ai centri hub i casi più complessi che necessitano di tecnologie e competenze più avanzate, effettuano la prescrizione motivata di alcuni farmaci con apposito piano terapeutico, riprendono in carico i pazienti dai centri hub per l'effettuazione dei follow-up concordati con gli stessi e si fanno carico dei casi che esulano dalle competenze dei medici di medicina generale, con i quali verranno comunque condivisi i percorsi di follow-up e di gestione clinica ordinaria. Le **strutture dei dipartimenti per le dipendenze (SerD)** collaborano nella fase di identificazione precoce di problematiche epatiche nei soggetti in carico, di prevenzione primaria e di promozione della salute nei confronti della popolazione oltre che al trattamento della dipendenza da alcol e altre sostanze psicoattive e nella riabilitazione e reinserimento sociale dei pazienti.

I **medici di medicina generale/PIs** rappresentano i terminali specifici della rete epatologica ed hanno un importante ruolo nella prevenzione, nel riconoscimento precoce dei sintomi all'esordio della malattia epatica, nel

tempestivo invio ai centri di 1° livello e nel trattamento e gestione del follow-up delle forme croniche sulla base delle indicazioni fornite dai centri specialistici.

E' fortemente raccomandato che ogni Azienda identifichi e garantisca una attività epatologica almeno di I livello a copertura del fabbisogno di competenza.

5 ALTERAZIONE ENZIMI EPATICI

5.1 Valutazione diagnostica del paziente con enzimi epatici alterati

L'alterazione dei test di funzione epatica (LFT) nella pratica clinica è riscontrabile in una percentuale variabile tra il 7.9% e il 39% dei pazienti afferenti agli ambulatori medici ed in particolare agli ambulatori del MMG^{1,2}.

La definizione "test di funzione epatica" in realtà fa riferimento ad una serie eterogenea di indagini di laboratorio che esprimono sia il danno epatico, a sua volta suddiviso in citonecrosi (AST e ALT) e colestasi (GT, Fosfatasi Alcalina), sia veri e propri indicatori di funzione epatica (tempo di protrombina, albumina), ai quali si aggiunge la bilirubina nella sua frazione diretta e indiretta che è espressione sia di danno colestatico che di "funzione" epatica. Generalmente con alterazione di LFT si fa riferimento agli indici di citonecrosi e/o colestasi. (Tab 1-2)

Tabella1. **Inquadramento diagnostico delle alterazioni degli enzimi di CITONECROSI**

Screening da attuare in maniera sistematica per HCVAb e HBsAg. Nei positivi per HCV e/o HBV determinare:	Iperferritinemia e saturazione Transferrina >45%	Sesso femminile Diatesi autoimmune
↓	↓	↓
Per HCVAb positivo: HCVRNA, HCV genotipo. Per HBsAg positivo: HBVDNA, HBcAb, HBeAg, HBeAb, HDV-Ab IgG e IgM	Test genetico per mutazioni del gene HFE	ANA, ASMA, LKM, SLA, ANCA
↓		
Ceruloplasmina, cupremia nelle urine delle 24h, ricerca dell'anello corneale di Kayser-Fleischer Alpha1Antitripsina Celiachia		
↓		
Considera NASH/ <u>NAFLD</u>		

5.2 NAFLD

Il sospetto diagnostico di Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) viene posto in presenza di alterazioni della glicemia e dell'insulinemia basale, dei trigliceridi, del colesterolo totale e dell'HDL. La NAFLD è un'epatopatia di origine dismetabolica, caratterizzata dalla presenza di steatosi epatica in pazienti con un consumo alcolico convenzionalmente posto ad una quantità <20 gr. di alcol al giorno ed in assenza di altre malattie croniche di fegato note. Spesso si associa ad altri componenti della sindrome metabolica (obesità centrale, iperglicemia a digiuno/intolleranza glucidica/diabete mellito tipo 2, dislipidemia, ipertensione arteriosa). La NAFLD comprende un ampio spettro di alterazioni istologiche del fegato, che vanno dalla semplice steatosi al quadro di steatoepatite non alcolica (NASH), associata a fibrosi più o meno avanzata, fino alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare. La maggior parte dei pazienti affetti da NAFLD (45%-100%) è asintomatica, pertanto la diagnosi è molto spesso effettuata in seguito al riscontro di ipertransaminasemia agli esami di routine e/o all'evidenza ecografica di steatosi epatica.

Tabella 2. **Inquadramento diagnostico delle alterazioni degli enzimi di COLESTASI (Fosfatasi alcalina e GT)**

AMA+ ANA+specifico per PBC	AMA- ANCA+/-	
↓	↓	
PBC	MRCP	
	↓	
	PSC	Ostruzione meccanica/neoplastica

Nonostante l'eziologia della malattia epatica responsabile dell'incremento dei LFT sia legata in circa il 40% dei casi alla presenza di una NAFLD o di una NASH^{5,6} e in circa il 25% dei casi alla presenza di un abuso di consumo di alcol⁷, in circa il 35% dei casi i fattori responsabili sono diversi dai precedenti. Questi comprendono i virus epatotropi maggiori quali i virus dell'epatite B (HBV), dell'epatite C (HCV) e meno comunemente dell'epatite A (HAV)¹, le forme di malattia epatica a genesi autoimmune⁸, colestatica⁹ e una serie di malattie epatiche molto più rare quali le malattie genetiche e le malattie da accumulo^{3, 10}. Un'eziologia particolarmente difficile da diagnosticare, molto probabilmente in crescita nel prossimo futuro, è rappresentata dai farmaci e dai prodotti "over the counter"¹¹. Vi sono infine alterazioni dei LFT la cui causa può essere riconducibile a patologie extraepatiche, spesso reumatologiche, nelle quali il fegato rappresenta un organo bersaglio del danno sistemico indotto dalla malattia¹².

5.3 Percorso ambulatoriale alterazione enzimi epatici - LFT-

Nel caso di una alterazione lieve o moderata dei LFT, il MMG oltre a richiedere gli esami del pannello di I° livello, valuterà accuratamente una possibile esposizione a farmaci/tossici e stimerà, qualora presente, il consumo quotidiano e settimanale di alcool anidro -Tab 3 -. Nel caso di un possibile danno da farmaci provvederà a sospendere il farmaco verificando l'eventuale successiva normalizzazione dei LFT e quindi provvedendo alla segnalazione della tossicità all'AIFA. Nel caso invece l'anamnesi evidenzi un consumo alcolico > 30 gr. di alcool anidro/die nell'uomo e > 20 gr. nella donna si provvederà alla sospensione dello stesso e verrà considerato l'invio in valutazione presso il SerD.

Nel frattempo l'esito degli accertamenti -Tabella. 4 - permetterà in una percentuale elevata dei casi una **definizione eziologica** in base alla quale il paziente verrà inviato in **valutazione specialistica** seguendo il relativo PDTA specifico. In qualsiasi momento del percorso diagnostico si riscontrino segni clinici, biochimici o ecografici di malattia evoluta in cirrosi, oltre al completamento dell'inquadramento eziologico, andrà seguito il PDTA relativo alla cirrosi. In assenza di una chiara eziologia e in presenza di segni suggestivi per una sindrome metabolica e una ecografia addominale indicativa per presenza di steatosi, si potrà concludere con la diagnosi di NASH/NAFLD. Questa rimane una diagnosi di esclusione, che in assenza di segni di evoluzione fibrotica e, ad oggi, di una terapia specifica, non comporta necessariamente un "referral" specialistico epatologico. **Il paziente potrà essere gestito dal MMG che prescriverà una adeguata modifica dello stile di vita e della dieta, avvalendosi se necessario dello specialista diabetologo e/o di un nutrizionista.**

Nei casi in cui dopo la valutazione degli esami di I° livello e in assenza di un quadro suggestivo per NASH/NAFLD, manchi ancora una definizione diagnostica, il MMG invierà il paziente in visita epatologica specialistica per un ulteriore approfondimento diagnostico. **La tempistica con cui il paziente dovrà essere preso in carico dallo specialista dipenderà sempre dall'entità dell'alterazione di LFT: "programmata" nelle alterazioni lievi, con**

priorità “breve” nelle alterazioni moderate, mentre le alterazioni severe vengono inviate in valutazione urgente presso il P.S.

Lo specialista, avvalendosi degli accertamenti già eseguiti dal collega MMG valuterà come approfondire ulteriormente l'iter diagnostico al fine di definire l'eziologia della LFT.

Valutazione diagnostica paziente con enzimi epatici alterati

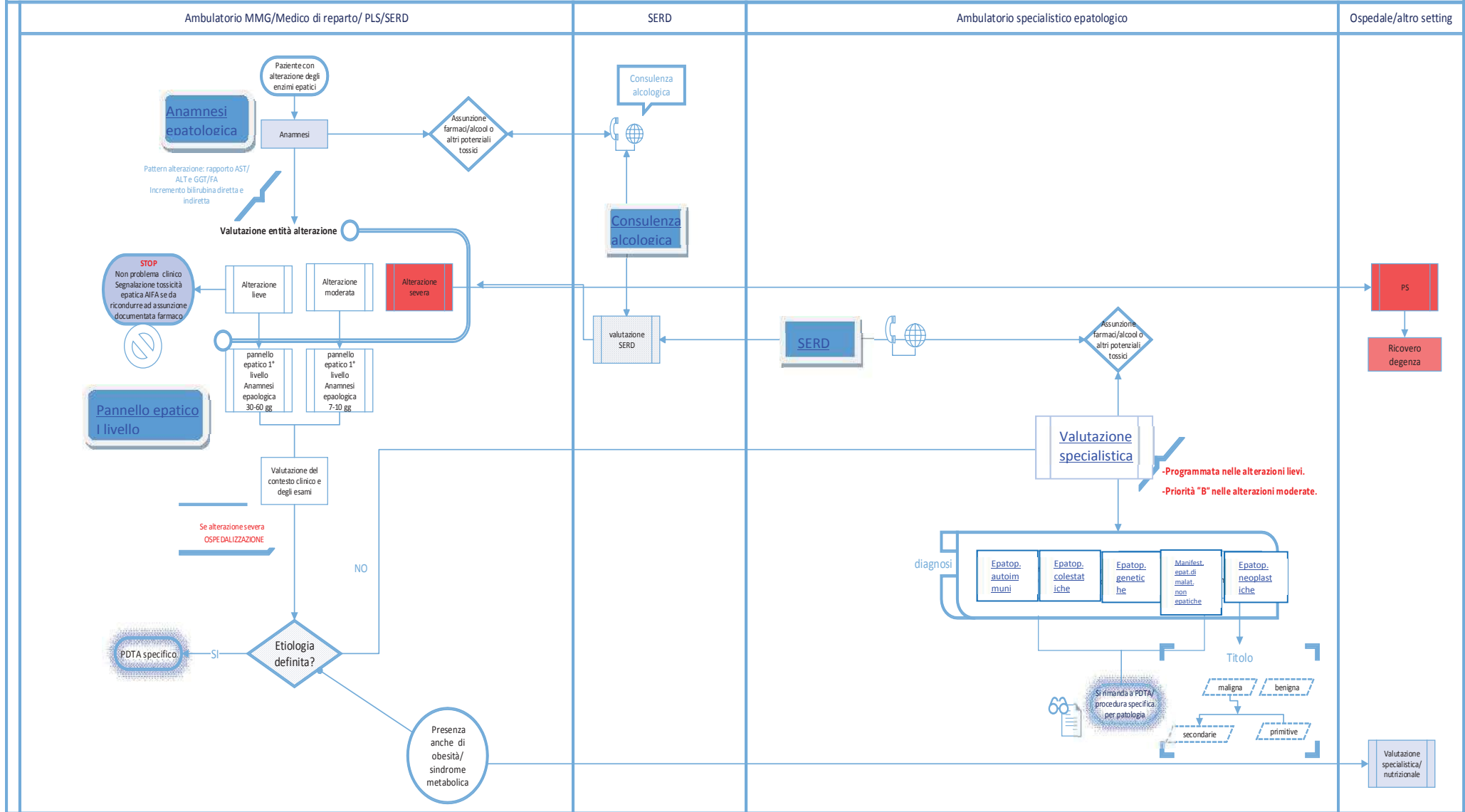


Tabella 3. Anamnesi epatologica.

Paese di origine/etnia
Sintomi specifici (ittero, dolore addominale, calo ponderale, prurito, artralgie, ecc.)
Comorbidità
Farmaci/tossici (farmaci prescritti, “over the counter”, prodotti erballi, sostanze stupefacenti)
Storia di viaggi
Esposizione professionale
Punture di zecca
Danno muscolare
Consumo alcolico (consumo attuale e passato in grammi di alcool die)
Segni suggestivi per sindrome metabolica (obesità centrale, ipertensione, diabete/insulinorresistenza e dislipidemia)
Familiarità per malattie epatiche

5.3.1 Quando sospettare un uso dannoso di alcol - come definire i parametri di abuso alcolico¹

La stima del consumo giornaliero di alcol può essere effettuata usando, in modo universalmente accettato, l'unità alcolica (UA) o drink. L'UA corrisponde a 12-13 gr. di etanolo puro contenuto in un bicchiere di vino da 125 mL, o in 330 mL di birra o in 40 mL di superalcolico. Il limite di assunzione giornaliera varia in base alla capacità di metabolizzazione epatica, che differisce in base a sesso ed età. Il limite di assunzione di alcol oltre il quale si ritiene vi sia tossicità per il fegato è 20 gr./die per la donna e 30 gr./die per l'uomo.

E' universalmente riconosciuta l'importanza delle potenzialità e del coinvolgimento del MMG nell'approccio complessivo al paziente con problemi di alcol. Infatti, almeno la metà dei soggetti con problemi alcol-correlati viene gestita esclusivamente nell'ambito delle cure primarie.

A livello europeo si sottolinea l'importanza di attività di promozione della salute e di diagnosi precoce delle problematiche alcol-correlate da parte della Medicina Generale, perlomeno per quel target di individui definiti come “bevitori problematici”, cioè soggetti non ancora affetti da dipendenza e che risultano suscettibili di una riduzione delle abitudini etiliche a fronte di un intervento del medico curante. L'identificazione e l'intervento breve nei confronti dell'abuso di alcol rappresentano quindi un'opportunità per la Medicina Generale.

L'“intervento breve” è una strategia di informazione del bevitore a rischio; essa ha lo scopo di far ridurre o sospendere il consumo di alcol. Può essere attuato principalmente dal MMG ma anche da altre figure professionali che lavorano nel campo delle cure primarie. Tale intervento può anche essere reiterato e rafforzato con incontri periodici programmati. Sono possibili due tipi di “intervento breve”: uno di “avvertimento” ed uno di “supporto”.

L'intervento di avvertimento può essere articolato come segue:

- *fornire spiegazioni* sul consumo di bevande alcoliche quale rischio di malattie gravi o morte
- *fornire informazioni* sui pericoli connessi alla prosecuzione di quel tipo e quantità di consumo alcolico
- *indurre il paziente ad individuare un obiettivo* specifico e pratico da perseguire al fine di modificare le proprie abitudini

Astemio		Soggetto che non assume alcolici
Astinente		Soggetto che per qualunque motivo ha smesso di assumere alcolici
Consumatore basso rischio	a	10-12 gr./die (1 UA) per le donne adulte e gli anziani 20-25 gr./die (2 UA) per gli uomini
Consumatore rischio	a	Consumo persistente di quantità potenzialmente a rischio: >20gr./ die per le donne e >30 gr./die per gli uomini
Consumatore alto rischio	ad	Consumo che causa pericolo per la salute fisica (cirrosi) e mentale (depressione): >40 gr./die per le donne e >60 gr./die per gli uomini, incluso il binge drinking.
Dipendente da alcol		Insieme di alterazioni fisiologiche, comportamentali e cognitive in cui il consumo di alcol riveste un ruolo prioritario rispetto alle abitudini precedenti.

¹ Alcol ed epatopatie: Indicazioni pratiche per una gestione condivisa tra medico di medicina generale e specialista. AISF-SIMG

- *fornire consigli pratici* al fine di ridurre la quantità assunta di alcol (es. non bere fino ad una certa ora, ridurre la grandezza dei bicchieri, non superare un certo limite settimanale di aperitivi ecc.)
- *incoraggiare* il paziente, spiegando che il consumo a rischio o problematico non equivale alla dipendenza da alcol e che, volendo, le abitudini possono essere cambiate (fare l'esempio, meno stigmatizzante, di chi smette di fumare).

L'intervento di supporto consiste invece nel valutare ed adattare i consigli allo stato di cambiamento del paziente. Per aiutare i pazienti a modificare i propri stili di vita, è opportuno conoscere cosa accade nel processo di cambiamento delle abitudini relative allo stile alimentare ed al consumo di alcol o al fumo di tabacco.

Tabella 4. Pannello esami di I livello

Emocromo con formula (MCV, piastrine)
Albumina
INR
Glicemia
AST, ALT
γ-GT, FA
Bilirubina totale e diretta
HCV-Ab
HBsAg, HBcAb, HBeAg, HBeAb, (HDV Ag e HDVAb in caso di HBsAg+)
HAV-Ab
Sideremia, transferrina, ferritina
Sierologia EBV, CMV e Toxoplasmosi se clinica compatibile
Ac anti transglutaminasi se clinica compatibile
Ecografia del fegato (escludere lesioni focali e complicanze vascolari. Ricercare la presenza di steatosi e segni di evoluzione cirrotica e/o ipertensione portale*)

*vedi capitolo 5.4 "criteri diagnostici ecografici"

L'alterazione dei LFT deve sempre essere analizzata alla luce della recente storia clinica del paziente al momento del prelievo, dell'anamnesi (tab. 1-3) e rivalutando retrospettivamente l'andamento degli stessi nel tempo quando siano disponibili.

Convenzionalmente l'alterazione dei LFT viene divisa in **lieve, moderata e grave** a seconda che sia rispettivamente entro le 5 volte, tra le 5 e le 15 e superiore alle 15 volte il limite di normalità. Nel caso di una alterazione di **lieve** entità se non chiaramente riconducibile ad un chiaro evento clinico, è meritevole di un primo approfondimento diagnostico² che potrà essere eseguito in un tempo ragionevolmente compreso in 30-60 giorni. Una alterazione **moderata** dei LFT richiede invece non solo che la diagnostica eziologica venga effettuata entro 7-10 giorni, ma anche che nello stesso intervallo di tempo gli LFT vengano ricontrattati per stabilirne l'andamento e di volta in volta la priorità del percorso diagnostico-terapeutico. Nel caso di alterazione moderata dei LFT, tra le variabili di maggiore importanza nel monitoraggio vi è il tempo di protrombina (espresso sia come tempo in secondi: PT, che come INR). Questo parametro rappresenta uno dei più importanti predittori di sviluppo di insufficienza epatica e quindi di necessità di ospedalizzazione urgente del paziente, da attuare quando il valore di INR sia > 1.6. Qualora ci si trovi di fronte ad una alterazione **severa** dei LFT, il paziente va inviato in valutazione presso il Pronto Soccorso dove gli accertamenti verranno eseguiti in regime di urgenza. Allo stesso modo, in presenza di ittero associato ad un valore di bilirubina >5 mg/dl il paziente deve essere inviato in valutazione urgente presso il Pronto Soccorso.

² Lilford RJ, Bentham L, Girling A, et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. Health Technol Assess 2013;17:1-307

5.4 Criteri diagnostici

5.4.1 Indicazioni cliniche all'esecuzione dell'esame ecografico in epatologia

L'ecografia epato-splenica dell' addome superiore e' generalmente indicata nel sospetto di una malattia epatica cronica, ove siano presenti manifestazioni biochimiche, sierologiche o cliniche suggestive di epatopatia cronica. Gli obiettivi dell'esame ecografico sono quelli di convalidare il sospetto clinico di malattia epatica cronica e di ottenere una stadiazione della malattia ove questa sia presente. In caso di accertata malattia epatica la ripetizione di una ecografia dell'addome superiore e' indicata nel caso di: 1. modificazione del quadro clinico o biochimico della malattia pre-esistente; 2. per valutare la risposta dell' ascite al trattamento nel follow-up di pazienti con malattia epatica cronica; 3. in associazione alla determinazione dell' Alfa-fetoproteina sierica, ogni 12 mesi nei pazienti a basso rischio, ogni sei mesi nei pazienti con cirrosi ed ogni 2-4 mesi nei soggetti ad alto rischio (presenza di una lesione nodulare del fegato di diametro ≤ 1 cm di natura non chiarita all'imaging precedente) di sviluppare epatocarcinoma (HCC). L'ecografia epatica non e' invece indicata in pazienti con alterazioni metaboliche (ipercolesterolemia, diabete, obesità, ecc) a meno che non siano presenti segni biochimici, sierologici e/o clinici di malattia epatica.

Nella richiesta del MMG andrà specificato chiaramente il quesito diagnostico "ecografia epatosplenica" da refertarsi con *immagine* ecografica finalizzata alla valutazione di patologia epatica.

5.4.2 Refertazione ecografica per sospetta patologia epatobiliare I livello

Si ritiene utile che l'operatore debba indicare:

1. **DIMENSIONI:** normali (diametro longitudinale Lobo dx ≤ 15 cm), aumentate o ridotte, ipertrofia del lobo caudato.
2. **CARATTERISTICHE ECOSTRUTTURALI:** ecostruttura normale; addensata (*bright liver*); granulosa (*coarse pattern*); granulosa e nodulare (*coarse nodular pattern*)
3. **CARATTERISTICHE DELLA SUPERFICIE E DEI MARGINI:** superficie: regolare, irregolare, nodulare; margini: acuti, arrotondati.
4. **PRESENZA DI SEGNI DI IPERTENSIONE PORTALE:** vanno indicati:
 - calibro dei vasi del sistema venoso portale (vena porta- evidenza di circoli collaterali)
 - caratteristiche della milza: diametro bipolare
 - evidenza di versamento ascitico: lieve / moderato / severo;
 - vene sovraepatiche con specifica del calibro: regolare/assottigliate/dilatate
5. **EVIDENZA DI LESIONI FOCALI:** quando evidenziate vanno definite: -
 - sede (secondo la classificazione segmentaria di Coinaud);
 - dimensioni (1 o più diametri a secondo che la lesione sia rotondeggiante o no)
 - caratteristiche ecostrutturali;
 - regolarità/irregolarità dei margini; - presenza/assenza di effetto massa su strutture vascolari e/o biliari con indicazione di eventuale trombosi associata e/o dilatazione dell'albero biliare;
6. **PRESENZA DI LINFOADENOMEGALIE DEL LEGAMENTO EPATODUODENALE** indicare dimensioni, forma ed orientamento diagnostico.
7. **ASSOCIATA PATOLOGIA BILIARE:** evidenza di: - colelitiasi e/o sabbia biliare; - caratteristiche della parete colecistica; - eventuale dilatazione dell'albero biliare. (dilatazione coledoco distale e pancreas)

5.4.3 Biopsia epatica

La principale procedura diagnostica nello studio della alterazione di LFT è la biopsia epatica. Consiste nel prelievo di un piccolo frammento di tessuto epatico per l'esame istopatologico. Negli ultimi anni con lo sviluppo di marcatori diagnostici sempre più accurati, del progressivo perfezionamento della diagnostica radiologica, capace di dare sempre una maggiore caratterizzazione dei tessuti, e soprattutto dello sviluppo di metodiche non invasive

di valutazione della fibrosi epatica, la biopsia viene eseguita con minor frequenza rispetto al passato. L'esame istologico rimane tuttavia ancora necessario nella diagnosi delle epatiti autoimmuni, nelle sindromi da *overlap* tra epatite autoimmune e malattie colestatiche, nella diagnosi di colangite sclerosante primitiva dei piccoli dotti e nelle malattie da accumulo e/o da infiltrazione epatica.

Si ribadisce anche in questo caso l'opportunità del "referral" ai centri hub non tanto e non solo per l'indicazione e per l'esecuzione della procedura, ma anche per l'esame istologico del campione che deve essere eseguito da un patologo con comprovata esperienza nelle patologie epatiche.

5.5 SERD

I SerD sono i servizi pubblici per le dipendenze patologiche del Sistema Sanitario Nazionale, istituiti dalla legge 162/90. Ai SerD sono demandate le attività di prevenzione primaria, cura, prevenzione patologie correlate, riabilitazione e reinserimento sociale e lavorativo. I SerD dispongono di una propria dotazione organica comprendente diverse figure professionali qualificate e specializzate: medici, psicologi, assistenti sociali, educatori, infermieri, amministrativi, ed altro personale di supporto.

Evidenze scientifiche mostrano come solo la totale astensione da bevande alcoliche e sostanze psicoattive migliori la funzionalità epatica nei pazienti affetti da epatopatia esotossica. Per quanto riguarda il consumo alcolico, prevalente fonte di problematiche epatiche, appare evidente che il trattamento delle patologie specifiche e dell'epatopatia in particolare sia imprescindibile da un corretto inquadramento delle abitudini alcoliche e da un appropriato trattamento dell'eventuale dipendenza. La disassuefazione da alcol (ma anche da sostanze psicoattive) richiede molto spesso un intervento complesso; il trattamento necessita di un approccio multidisciplinare basato sull'utilizzo di strumenti sia di tipo psicologico che farmacologico.

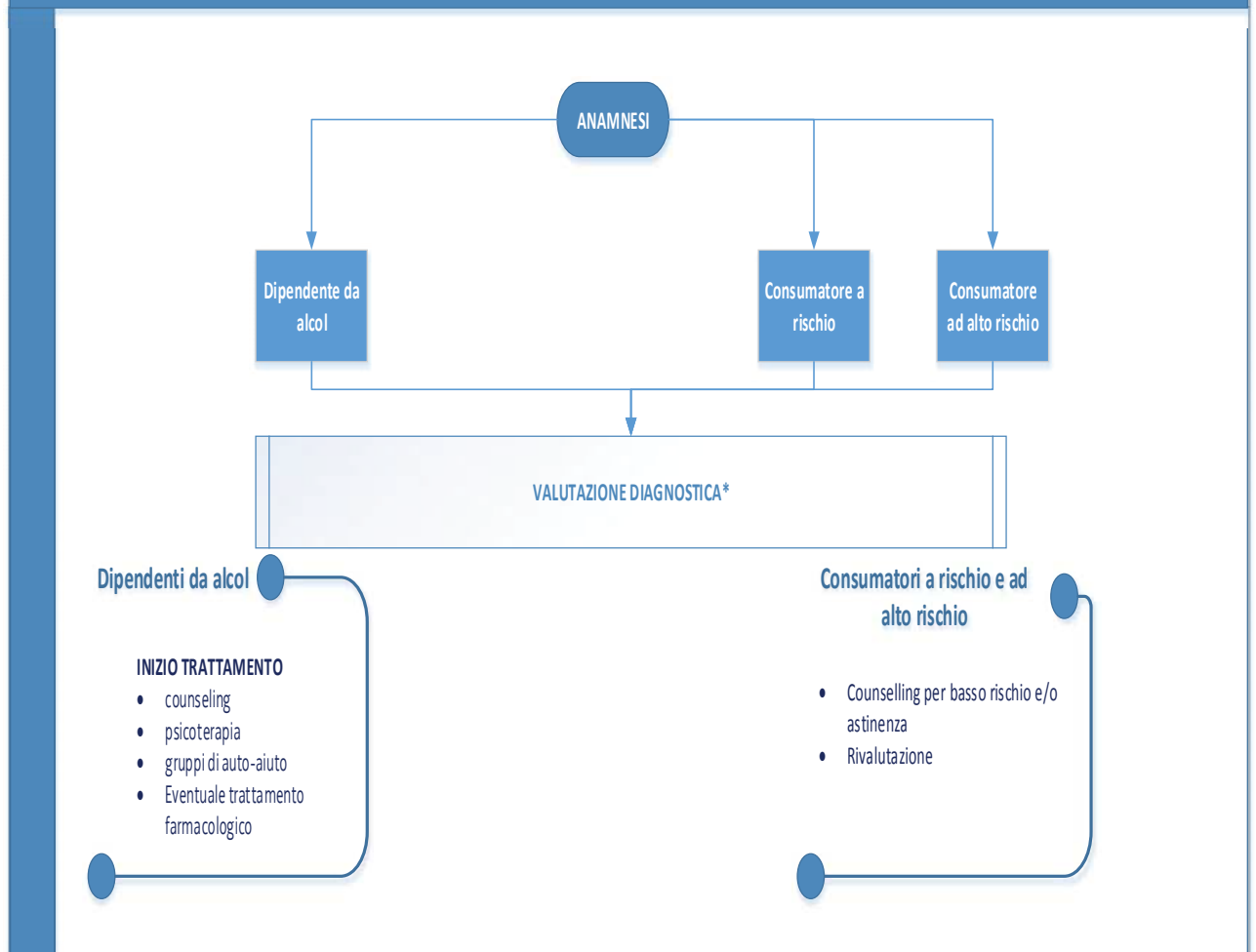
L'intervento si avvale di diversi strumenti:

- Il counseling, definito come un intervento psicologico globale volto ad individuare e risolvere il problema del paziente
- La psicoterapia, che comprende numerosi approcci, tra cui la terapia di supporto e la terapia motivazionale
- I gruppi di auto-aiuto
- Terapia farmacologica sostitutiva/avversivante
- Progetti riabilitativi

Nello specifico, la terapia farmacologica dell'Alcohol Use Disorders si basa su due categorie di farmaci:

- Farmaci ad azione di interdizione/avversione: disulfiram
- Farmaci anticraving: naltrexone, acamprosato, gamma-idrossibutirrato (GHB) o sodio oxibato, nalmeffene, baclofen

Flusso attività nel SERD per paziente con alterazione enzimi epatici



* La valutazione diagnostica comprende il colloquio con il soggetto e con la famiglia/*care giver* con la somministrazione di DSM IV e di test validati ICD-9, MAST, AUDIT, CAGE

5.6 Counseling

La presa in carico dei pazienti con malattie croniche del fegato deve prevedere non solo la cura della patologia e delle sue complicanze, ma anche l'educazione del paziente volta alla promozione di stili di vita salutari. Pertanto, l'educazione del paziente diventa elemento indispensabile per migliorare la qualità di vita e per intervenire in modo significativo sul decorso e la prognosi. Le abitudini di vita devono essere scelte consapevolmente ed occorre motivare i pazienti sia nella scelta iniziale del cambiamento che nelle fasi successive di mantenimento. Per questo l'avvio, sin dai primi stadi di malattia, di programmi di prevenzione e di gestione della malattia riveste una importanza primaria. Nell'ambito della presa in carico del paziente è indispensabile definire precocemente l'indicazione per l'inserimento in un **percorso di Educazione Terapeutica**. Un intervento educativo strutturato e personalizzato di **counseling** ha lo scopo di permettere al paziente e al *care giver*/familiare di acquisire le conoscenze e abilità necessarie alla gestione dei rischi legati ad una eventuale evoluzione di malattia per identificare precocemente situazioni che potrebbero trasformarsi in complicanze. La partecipazione attiva e consapevole alle scelte comportamentali e terapeutiche (*empowerment*) è indispensabile per garantire lo sviluppo ottimale delle proprie **risorse personali**, migliorare l'**aderenza** al trattamento e la **compliance** del paziente.

Fasi dell'intervento di *counseling* (ipotesi di programma)

1. Breve colloquio alla presa in carico (10 min.) per acquisire il consenso e motivare l'arruolamento in un percorso educativo. Durante il primo colloquio viene fornito un **eventuale** "materiale informativo".
2. Programmazione di un incontro di educazione terapeutica (circa 30-45 min) in cui viene richiesta la presenza di un familiare/*caregiver* di riferimento. Il linguaggio utilizzato in questo incontro deve essere semplice, chiaro e comprensibile. In questo intervento gli elementi che devono essere affrontati e discussi riguarderanno:
 - le alterazioni delle funzioni fisiologiche del fegato e principali complicanze: ipertensione portale, varici esofagogastriche, gastropatia congestizia, ipersplenismo, ascite, peritonite batterica spontanea, cenni di sindrome epatorenale, encefalopatia epatica, problemi della coagulazione
 - i provvedimenti non farmacologici raccomandati (comportamenti/indicazioni sullo stile di vita, attività fisica, alimentazione, introito idrico e uso del sale, astensione totale da tutte le bevande alcoliche,
 - l'autoanalisi di alcuni parametri vitali (diuresi, peso, pressione arteriosa e frequenza cardiaca)
 - l'indicazione all'astensione dall'assunzione dei farmaci a potenziale effetto epatotossico o sconsigliati (FANS, benzodiazepine, prodotti da banco, preparati di erboristeria ed omeopatia)
 - il riconoscimento di sintomi e segni che indicano un peggioramento della malattia o lo sviluppo di patologie associate (diabete, osteoporosi, malassorbimento, ecc)
 - le indicazioni riguardo le strutture di riferimento in caso di problemi: quando consultare il MMG, quando cercare lo specialista e quando andare in PS
 - l'importanza del monitoraggio periodico di *follow-up*: esami e controlli raccomandati;
3. Compilazione di una "cartella di presa in carico" con la definizione degli obiettivi educazionali individuali e la possibilità di valutare il raggiungimento degli obiettivi.
4. Programmazione di un secondo incontro (a distanza di 2-3 mesi) per la valutazione del percorso e raggiungimento degli obiettivi educativi e aggiornamento della cartella di presa in carico.
5. Eventuale monitoraggio e controllo con *follow-up* telefonico con "check list di verifica".
6. Programmazione di un terzo incontro (a distanza di 6 mesi) per la valutazione del percorso e raggiungimento degli obiettivi educativi e aggiornamento della cartella di presa in carico.

5.7 Il colloquio

Prima fase

Il colloquio dovrebbe iniziare con la presentazione della Struttura, dei suoi operatori e delle attività svolte.

Seconda fase

Apprendere dal malato:

- quanto più possibile del vissuto: stile di vita, abitudini, interessi, rapporti sociali ecc. Le informazioni acquisite potrebbero guidarci ad individuare il metodo migliore di comunicazione con il malato
- il grado di informazioni / consapevolezza della sua malattia
- il grado di adesione alla terapia prescritta
- i suoi bisogni

Terza fase

In base a quanto riferito dall'assistito adatteremo i contenuti e il codice linguistico

Durante la fase di educazione del malato dovremmo modulare i contenuti in base a quanto ascoltato nella seconda fase per rispondere prioritariamente alle difficoltà espresse o inespresse

5.8 Indicazioni per la "prescrizione" degli stili di vita

La prescrizione di stili di vita appropriati rappresenta un vero e proprio "presidio terapeutico", di provata efficacia clinica e di forte impatto positivo sull'evoluzione di tutte le patologie epatiche. Conseguentemente al rilievo anche occasionale di atteggiamenti incongrui ripeto al mantenimento e/o raggiungimento di un corretto stile di vita, le potenziali indicazioni cui fare riferimento potrebbero essere:

- abolire totalmente l'introito alcolico,
- astensione dal fumo di sigaretta
- incoraggiare ed incrementare l'attività motoria,
- equilibrare l'alimentazione privilegiando il consumo di cibi di origine vegetale ricchi di fibre, amidi, vitamine e minerali, come frutta, verdura, legumi e cereali (meglio integrali e limitando il consumo di grassi, specialmente quelli di origine animale (particolarmente abbondanti nelle carni rosse, insaccati, burro, formaggi, latte intero, uova, in molti dolci); – incrementare il consumo di pesce, non i crostacei; – moderare il consumo di dolci e zucchero.

I marcatori di risultato terapeutico da verificare in itinere a seguito della "prescrizione" ad un più corretto stile di vita, sono principalmente:

- circonferenza ai fianchi,
- indice di massa corporea (BMI)
- pressione arteriosa
- colesterolemia
- resistenza insulinica (HOMA)

5.9 Matrice delle attività per la valutazione diagnostica paziente con alterazione enzimi epatici

Procedure/Attività	Ambito	Professionisti	Timing
<ul style="list-style-type: none"> - Valutazione della entità dell'alterazione dei LFT Anamnesi epatologica mirata ad indagare una possibile esposizione a farmaci/tossici e alla stima, qualora presente, del consumo quotidiano e settimanale di alcool anidro. Nel caso di un possibile danno da farmaci dare l'indicazione a sospendere il farmaco. Nel caso invece l'anamnesi evidenzi un consumo alcolico >30 gr. di alcool anidro/die nell'uomo e >20 gr./die nella donna si provvederà alla sospensione dello stesso e verrà discusso l'invio in valutazione presso il SerD. - Prescrizione esami di controllo 	Ambulatorio	MMG Medico SERD Medico di reparto	Al 1° accesso in ambulatorio e/o reparto di degenza
<ul style="list-style-type: none"> - Counseling su fattori di rischio 	Ambulatorio -CAP-SERD	Équipe multiprofessionale (MMG-Infermiere-altre professionalità)	
<p>Valutazione esami e contesto clinico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Entità della alterazione dei LFT - Andamento - Caratteristiche 	Ambulatorio	MMG Medico SERD	Al 2° accesso in ambulatorio
<p>Approfondimento diagnostico: Vedi algoritmi diagnostici</p>	Ambulatorio specialistico	Specialista	Al 1° accesso del paziente -Programmata nelle alterazioni dei LFT lievi. -Priorità "B" nelle alterazioni dei LFT moderate.
<p>Conclusioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Predisporre percorso successivo - Ricovero (se indicato) - <i>Follow-up</i> ambulatoriale 	Ambulatorio	Specialista MMG SERD	
<ul style="list-style-type: none"> - Fornire indicazioni per misure di prevenzione 	Ambulatorio	Specialista Infermiere MMG SERD	

6 Il Follow-up

Il *follow-up* è un momento cardine nell'iter dei pazienti con problematiche epatologiche perché rafforza l'alleanza terapeutica alla base di un programma educativo e terapeutico efficace. Gli obiettivi del *follow-up* sono rappresentati dalla necessità di monitorare la performance status del paziente, intercettare precocemente l'evoluzione della malattia epatica, individuare la recidiva dei comportamenti che hanno determinato l'alterazione degli enzimi epatici e monitorare gli obiettivi educazionali.

L'aderenza ai programmi di *follow-up* è un valido indicatore di partecipazione attiva e consapevole alle scelte terapeutiche e comportamentali. In relazione al *setting* di attività – ambulatorio MMG, CUP, distretto- è opportuno mantenere un *follow-up* anche telefonico per la verifica nel tempo dell'eventuale stile di vita consigliato. Al paziente con alterazione degli enzimi epatici per il quale è stata intercettata una condizione di consumo/dipendenza esotossica in attesa di definizione diagnostica, si propone un *follow-up* con cadenza annuale con verifica dei parametri biomorali e/o ecografici, sia dei parametri atti a valutare la persistenza o meno della astinenza da sostanze tossiche e/o alcol.

7 Indicatori di processo e di esito

Prima diagnosi di NAFLD	
Raccomandazione	I pazienti con riscontro di alterazione di LFT devono giungere alla prima visita specialistica con un set completo di esami chiesto dal MMG che comprendono la sierologia per HCvAb e per HBsAg
Descrizione numeratore	N° di pazienti con richiesta di sierologia HCV e HBsAg (pannello I° livello)
Descrizione denominatore	N° di pazienti con richiesta di prima visita epatologica in assenza di esenzione 008 e/o 016
Fonte dati numeratore	Laboratori analisi regionali
Fonte dati denominatore	ADT/G2 clinico delle strutture con servizio ambulatoriale epatologico
Atteso	> 80%

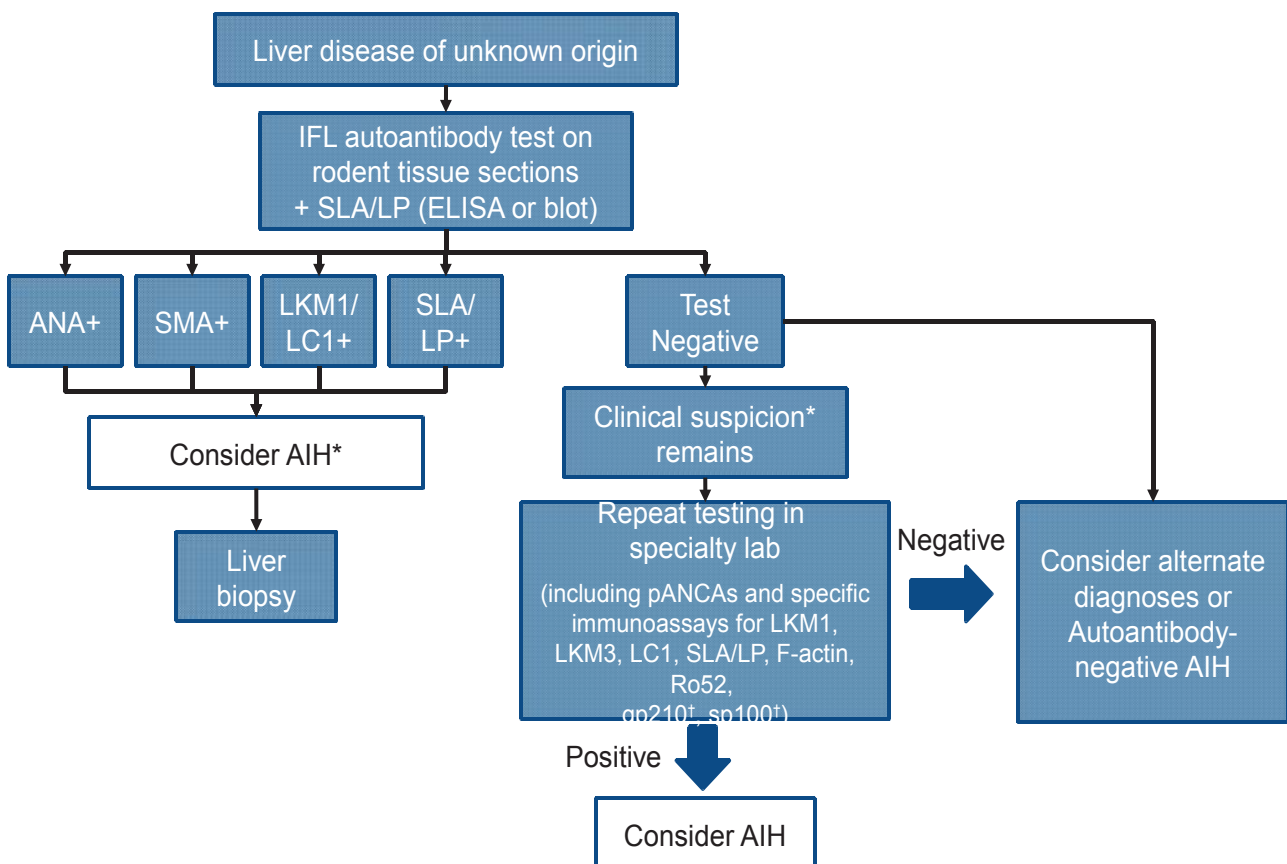
Definizione dell'impatto delle singole etiologie nel totale delle visite epatologiche effettuate dallo specialista (fonte G2)	
Raccomandazione	Lo specialista fornirà evidenza diagnostica sulle diverse etiologie di epatopatia diagnosticata, secondo format approntato
Descrizione numeratore	N° di casi per etiologia diagnosticata
Descrizione denominatore	N° di pazienti visitati con diagnosi di epatopatia
Fonte dati	G2
Atteso	> 80% dei referti è classificato con singola etiologia

Rapporto fra utenti segnalati al SERD ed utilizzo della richiesta consulenza alcolica	
Raccomandazione	L'attivazione della presa in carico del paziente/utente consumatore/dipendente da alcol avviene attraverso l'utilizzo della scheda di consulenza
Descrizione numeratore	N° di schede di consulenza attivate
Descrizione denominatore	N° di pazienti/utenti visitati
Fonte dati	Excel locale SERD
Atteso	> 80% dei casi è stato attivato attraverso la scheda di consulenza

8 Allegati

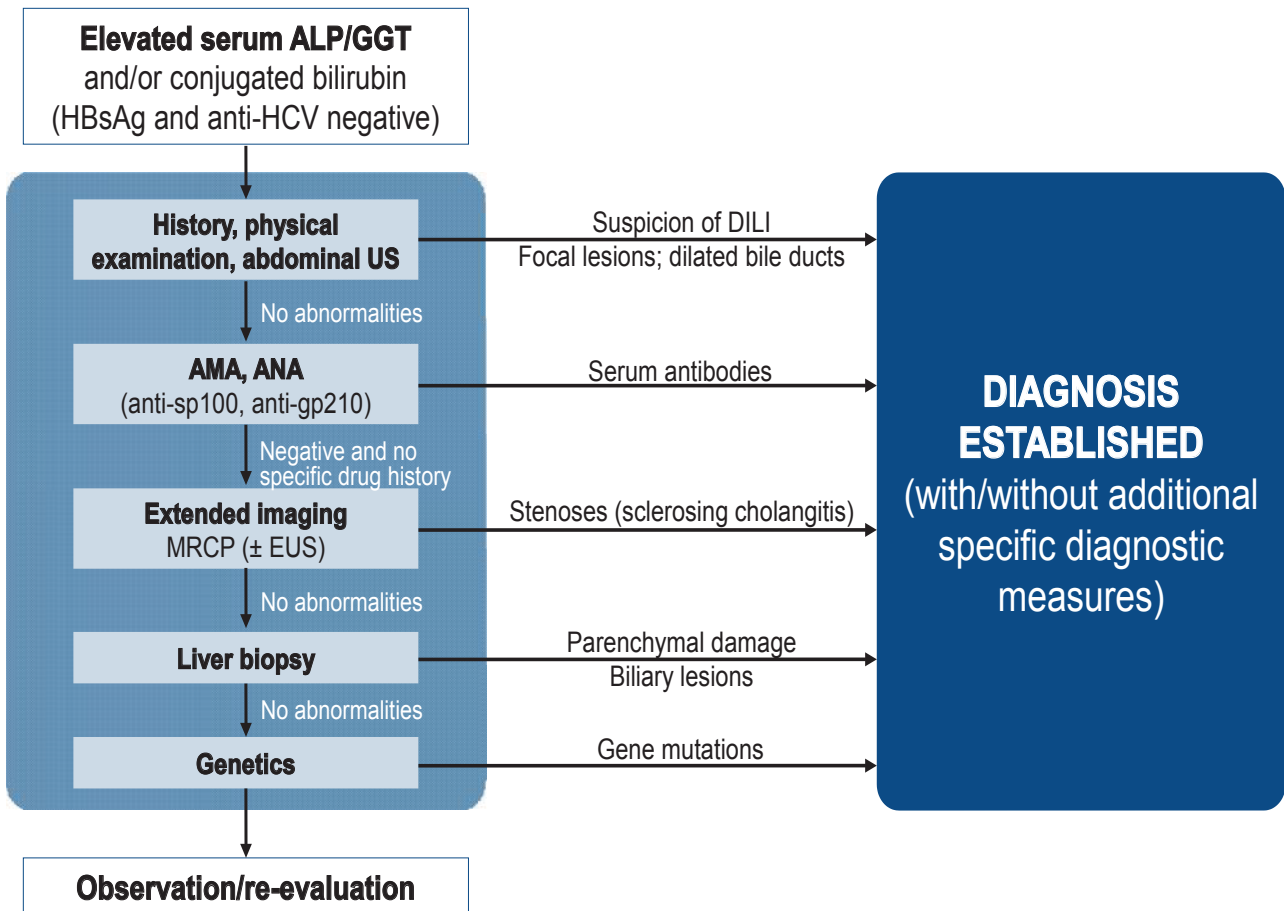
In una discreta quota dei casi una anamnesi accurata e le indagini biochimiche contenute nel pannello di I° livello consentono un corretto inquadramento eziologico. Nei casi in cui questo non sia possibile il paziente verrà inviato in visita epatologica per la prosecuzione dell'iter diagnostico. Sarà cura dello specialista richiedere gli accertamenti di II° livello con l'obiettivo di diagnosticare le cause meno frequenti di alterazione di LFT tra cui le epatiti autoimmuni, le epatopatie colestatiche, le malattie genetiche e l'interessamento epatico da parte di malattie sistemiche. Di seguito vengono riportati gli algoritmi diagnostici delle principali associazioni scientifiche epatologiche internazionali come ausilio nella diagnosi di questi gruppi di epatopatie. Tuttavia, in considerazione della loro incidenza relativamente infrequente e della complessità diagnostica, il loro definitivo inquadramento eziologico richiede una comprovata esperienza da parte del clinico epatologo e dei servizi coinvolti, tra i quali la radiologia e l'anatomia patologica nel caso di esecuzione della biopsia epatica, rendendo opportuno un precoce "referral" ai centri hub.

8.1 Algoritmo diagnostico nelle epatiti autoimmuni (AIH)



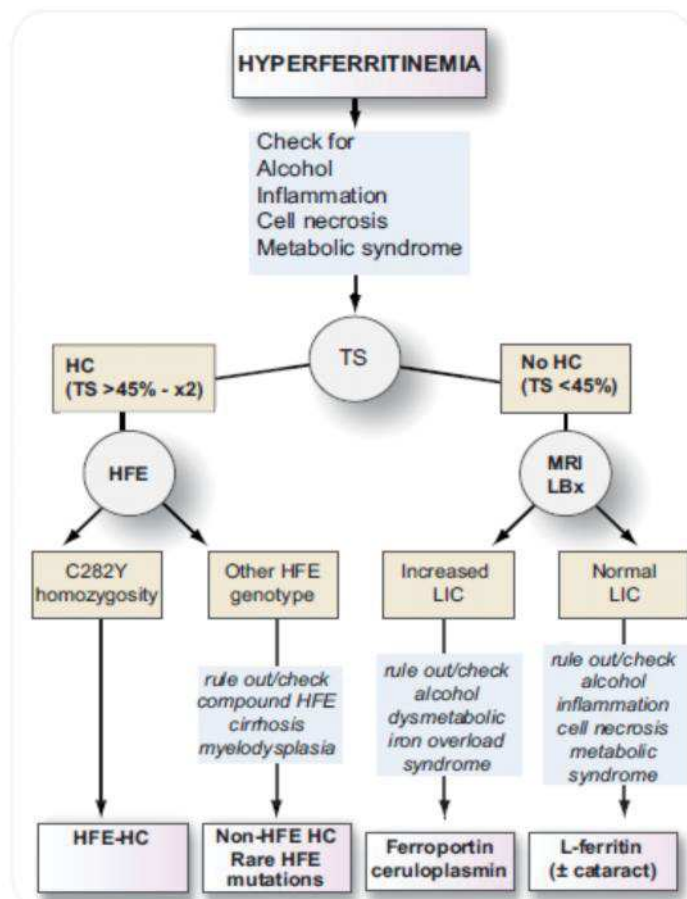
*Test also for elevated IgG levels; †These antibodies are highly specific for PBC diagnosis
EASL CPG AIH. J Hepatol 2015;63:971–1004

8.2 **Algoritmo diagnostico nelle alterazioni dei LFT con prevalente componente colestatica**



*Lasting for >6 months
EASL CPG PBC. J Hepatol 2017;67:145–72

8.3 Algoritmo diagnostico in caso di iperferritinemia



8.4 Algoritmo diagnostico in caso di sospetto di malattia di Wilson

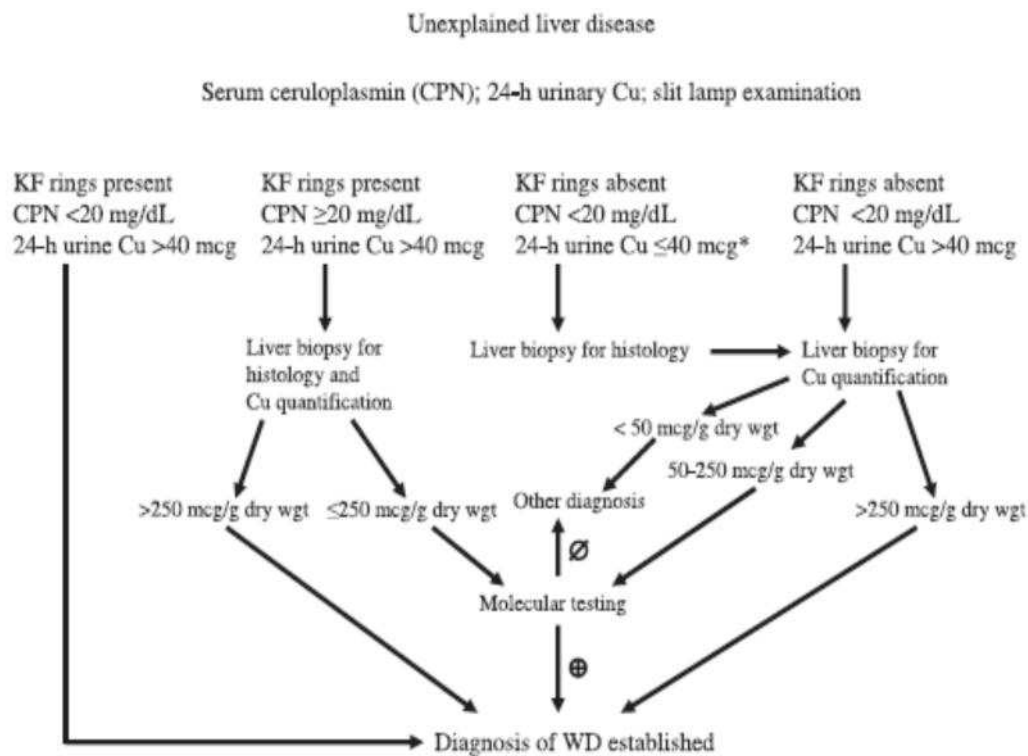


Fig. 1. Approach to diagnosis of Wilson disease (WD) in a patient with unexplained liver disease. Molecular testing means confirming homozygosity for one mutation or defining two mutations constituting compound heterozygosity. *Assure adequacy of urine collection. Conversion to SI units: CPN <math>< 20\text{ mg/dL}</math> or 0.2 g/l; 24-hour urinary Cu >40 $\mu\text{g/day}$ or $0.6\text{ }\mu\text{mol/day}$. Note that normal ranges for CPN may vary slightly between laboratories. Abbreviations: CPN, ceruloplasmin; KF, Kayser-Fleischer.

8.5 **Manifestazioni epatiche di malattie non primitivamente epatiche**

Il coinvolgimento del fegato nelle malattie extraepatiche è abbastanza frequente sia perché il fegato può essere il bersaglio di malattie sistemiche che coinvolgono simultaneamente più organi ed apparati, sia perché può essere, per la sua particolare posizione anatomica, una sede di localizzazione secondaria di malattie con sede primitiva nell'apparato cardiovascolare o gastroenterico.

Per quanto attiene il primo punto, il coinvolgimento epatico secondario ad una malattia extraepatica più frequentemente osservato è quello relativo allo scompenso cardiaco congestizio con coinvolgimento delle sezioni destre del cuore (un tempo definita "cirrosi cardiaca") (22). Il coinvolgimento secondario del fegato è anche piuttosto frequente nelle malattie sistemiche del collagene di pertinenza reumatologica (23). Esso è attribuibile, a parte la componente autoimmune, alla possibile presenza di alterazioni infiammatorie dei vasi epatici o della alterazione dei processi emocoagulativi tipicamente osservabili in corso di Lupus o di sindrome da anticorpi anti fosfolipidi, i quali possono determinare una microtrombosi intraepatica ricorrente.

Un ulteriore importante capitolo di patologie sistemiche con secondario coinvolgimento epatico è rappresentato dalle malattie onco-ematologiche. Tra queste, i linfomi e i mielomi sono le più frequenti. Il coinvolgimento epatico avviene sia per una infiltrazione epatica di elementi neoplastici di derivazione ematologica sia per lo sviluppo di amiloidosi (24).

La malattia celiaca (25), le malattie infiammatorie intestinali (26) e le malattie infettive con possibile localizzazione intestinale (amebiasi, tubercolosi, parassitosi, ed altre) possono in maniera non infrequente interessare il fegato mediante una loro diffusione attraverso il circolo portale (27).

8.6 **Malattie neoplastiche del fegato**

Le malattie neoplastiche del fegato, analogamente ad altre malattie neoplastiche, possono essere divise in malattie benigne o maligne. Tra le malattie benigne possono essere annoverate, in termini di prevalenza decrescente, gli angiomi cavernosi, le iperplasie nodulari focali (FNH) e i cistoadenomi biliari (28). Rispetto ad alcuni anni fa, non appare più corretto classificare gli adenomi epatici come neoplasie sicuramente benigne, in quanto dotate, in presenza di alcune peculiari mutazioni genetiche, di elevata probabilità di trasformazione maligna (29).

Le neoplasie maligne del fegato possono essere suddivise in neoplasie primitive e secondarie. Per quanto attiene alle prime, il carcinoma epatocellulare è di gran lunga la forma più frequente. Nelle regioni Europee generalmente questa neoplasia rappresenta la complicità della cirrosi (30). La seconda neoplasia epatica maligna primitiva in termini di prevalenza è il colangiocarcinoma, nelle sue forme intra ed extraepatica. Esistono casi, sempre maggiormente frequenti, dove il fenotipo neoplastico maligno è comune alle due forme al punto che viene definito come epatocolangiocarcinoma (31). Molto più rare sono altre forme di neoplasia maligna primitiva quali gli emangiosarcomi e gli epatoblastomi, questi ultimi maggiormente frequenti nell'età pediatrica (32).

In termini di prevalenza il fegato è interessato maggiormente dalle neoplasie maligne secondarie. Virtualmente, ogni neoplasia maligna può dare un interessamento secondario del fegato anche se questo è più frequente nelle neoplasie del tratto gastroenterico e del polmone (31).

8.7 Scheda di presa in carico

SCHEDA di PRESA IN CARICO
del paziente con alterazione indici di funzionalità epatica
- COUNSELING AMBULATORIALE -

Data della prima visita: Struttura/Servizio/Medico: Tel: E mail: Motivo della visita:			
Cognome Nome del paziente: Data di Nascita: Telefoni reperibilità: Residente a: Prov: Via: n. Parente/caregiver riferimento: di			
<u>Anamnesi</u> <input type="checkbox"/> diabete - <input type="checkbox"/> ipertensione <input type="checkbox"/> dislipidemia <input type="checkbox"/> obesità <input type="checkbox"/> malnutrizione <input type="checkbox"/> altro: Farmaci: <input type="checkbox"/> Fumo attivo - <input type="checkbox"/> pregresso - stop dal: <input type="checkbox"/> Etanolo attivo gr. die: - <input type="checkbox"/> pregresso - astinente dal: <input type="checkbox"/> Tossico dipendenza attiva - pregressa fino al: <input type="checkbox"/> Percorso SERT presso:	<u>Alterazione indici funzionalità epatica</u> AST: ALT: GGT: FA: INR: Albumina: Bilirubina totale: diretta:		
<u>NECESSITA' EDUCATIVE individuate dall'anamnesi (legenda)</u>			
1) Stile di vita: fumo, alcol, tossicodipendenza 2) Problemi nutrizionali: malnutrizione, obesità 3) Sindrome metabolica: diabete, ipertensione, dislipidemia, osteopenia 5) Gestione dei farmaci			
ATTIVITA' EDUCATIVA			
Data	Note (individuare sinteticamente ambito educativo ed intervento)	Obiettivi educativi (individuare ambiti di competenza e tempi di rivalutazione)	Firma

8.8 [Scheda segnalazione SerD](#)

Scheda segnalazione SerD	
CONSULENZA ALCOLOGICA/TOSSICOLOGICA	
Al SERD di:	
Il/La	Sig/Signora
Nato/a a	
il	
Residente in	
Note anamnestiche	
<input type="checkbox"/> Si richiede consulenza alcolologica/tossicologica per: <input type="checkbox"/> Si richiede consulenza specialistica per:	
<input type="checkbox"/> Esami ematochimici alterati	
<input type="checkbox"/> Altro (specificare)	
Data	Firma

8.9 Consulenza alcolologica

Nella Regione Friuli Venezia Giulia sono presenti 11 Servizi per le Dipendenze (Ser.D.) che si occupano delle attività di prevenzione, cura e riabilitazione dei soggetti affetti da dipendenza da sostanze illecite (tossicodipendenti) e lecite (alcolisti, tabagisti), nonché da forme di dipendenza da altre cause (gioco d'azzardo, ecc.). I SerD forniscono prestazioni diagnostiche, di orientamento e supporto psicologico (di vario tipo e grado) e terapeutiche relative allo stato di dipendenza ed alla eventuale presenza di malattie infettive o patologie psichiatriche correlate. Nell'ultimo decennio vi è stato un forte sforzo di integrazione tra le attività sanitarie e quelle preventive, educative, riabilitative sviluppate all'interno dei servizi SerD presenti sul territorio regionale; pur rimanendo presente una certa difformità di approccio e servizi erogati, si è cercato comunque di garantire un più articolato rapporto col territorio, col "terzo settore", con gli enti locali. L'attivazione di consulenze DA o PER il SERD, quindi, si inserisce nel percorso di presa in carico del paziente anche nelle forme precoci di malattia con l'obiettivo di fornire risposte ai problemi di salute del singolo caso/paziente.

Chi contattare per la consulenza:

AZIENDA	TELEFONO	E-MAIL
AAS1	040 3997371	dipendenze.legali@aas1.sanita.fvg.it
AAS2	0432 921976	erika.pittini@aas2.sanita.fvg.it
AAS 3	0432 949383	alcologiasd@mediofriuli.it
AAS 4	0432 806590	dipartimento.dipendenze@asuiud.sanita.fvg.it
AAS 5	0432806590	dip.dipendenze@aas5.sanita.fvg.it

Recapiti SerD in Regione:

AZIENDE PER L'ASSISTENZA SANITARIA (AAS)	STRUTTURE/ SERVIZI DI ALCOLOGIA	INDIRIZZO	TELEFONO MAIL	REFERENTE	TIPOLOGIA SERVIZIO	
ASUITS	Struttura Complessa - Dipendenza da sostanze legali	via Giovanni Sai 5 34128 Trieste (TS) Parco di San Giovanni	040 3997371 dipendenze.legali@aas1.sanita.fvg.it	resp. Dr.ssa Rosanna Purich coord. Cinzia Celebre	servizio ambulatoriale servizio residenziale	
AAS2 BASSA FRIULANA- ISONTINA	Servizio alcologia	Parco Basaglia Gorizia - Via Vittorio Veneto, 174 Palazzina B - Piano Terra	0481 592784 carlo.benevento@aas2.sanita.fvg.it	resp. per Gorizia e Monfalcone Dott. Carlo Benevento	servizio ambulatoriale	
		Ospedale Monfalcone Via Galvani, 1 Edificio A - Piano Terra			servizio ambulatoriale	
		via Sabbionera 45 33053 Latisana (Ud)	0432 921976 erika.pittini@aas2.sanita.fvg.it		resp. per Palmanova Dr.ssa Erika Pittini	servizio ambulatoriale
		Via Molin, 21 33057 Palmanova			servizio ambulatoriale	

		(Ud)			
AAS3 ALTO FRIULI - COLLINARE - MEDIO FRIULI	Struttura Complessa - Alcologia	via Battiferro, 15 33013 Gemona del Friuli (UD)	0432 949383 alcologiasd@mediofriuli.it	resp. Dott. Gianni Canzian	servizio ambulatoriale
		via Papa Giovanni XXIII Tolmezzo			servizio ambulatoriale
		viale Duodo, 82 33033 Codroipo (UD)			servizio ambulatoriale
		Viale Trento e Trieste, 8 33038 San Daniele del Friuli (UD)			servizio ambulatoriale servizio residenziale
ASUIUD	Struttura Complessa - Servizio di Alcologia	via Pozzuolo, 330 33100 Udine (UD)	0432 806590 alberto.peressini@asuiud.sanita.fvg.it	resp. Dott. Alberto Peressini	servizio ambulatoriale
		via Carraria, 29 33043 Cividale del Friuli (UD) Terzo Piano			servizio ambulatoriale
		via Coianiz, 2 33017 Tarcento (UD)			servizio ambulatoriale
		via dei Carpini, 3 33019 Tricesimo (UD)			servizio ambulatoriale
AAS5 FRIULI OCCIDENTALE	Servizio di alcologia	via Montereale,24 padiglione D 33170 Pordenone (PN)	0434 398646 cristina.meneguzzi@aas5.sanita.fvg.it	resp. Dr.ssa Cristina Meneguzzi	servizio ambulatoriale
		Via Ettoreo 4, 33077 Sacile (PN)	0434 736423 andrea.fiore@aas5.sanita.fvg.it	resp. Dott. Andrea Fiore	servizio ambulatoriale
		Piazzale Linteris, 33078 San Vito al T. (PN)	0434 841780 anna.lovadina@aas5.sanita.fvg.it	resp. Dr.ssa Anna Lovadina	servizio ambulatoriale
		Via Unità d'Italia 19, 33085 Maniago (PN)	0427 735259 andrea.fiore@aas5.sanita.fvg.it	resp. Dott. Andrea Fiore	servizio ambulatoriale
		via XXV Aprile, 40 33078 Azzano Decimo (PN)	0434 423393 elisabetta.savoini@aas5.sanita.fvg.it	resp. Dott.ssa Elisabetta Savoini	servizio ambulatoriale

9 Bibliografia

1. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 960-967.
2. Schreiner AD, Mauldin PD, Moran WP, Durkalski-Mauldin V, Zhang J, Schumann SO, 3rd, et al. Assessing the Burden of Abnormal LFTs and the Role of the Electronic Health Record: A Retrospective Study. *Am J Med Sci* 2018.
3. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342(17): 1266-1271.
4. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1367-1384.
5. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56(1): 234-240.
6. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, Bonekamp S, Kamel I, Guallar E, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2013; 178(1): 38-45.
7. Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo MT, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology* 2005; 41(5): 1151-1159.
8. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6(3): 635-647.
9. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56(5): 1181-1188.
10. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54(1): 328-343.
11. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111(6): 473-478.
12. De Santis D, Masia L, Morasso P, Squeri V, Zenzeri J, Casadio M, et al. Pulsed assistance: a new paradigm of robot training. *IEEE Int Conf Rehabil Robot* 2013; 2013: 6650504.
13. Berwick DM, Hackbarth AD. Eliminating waste in US health care. *JAMA* 2012; 307(14): 1513-1516.
14. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 2005; 172(3): 367-379.
15. (Lilford RJ, Bentham L, Girling A, et al. Birmingham and Lambeth Liver Evaluation Testing Strategies (BALLETS): a prospective cohort study. *Health Technol Assess* 2013;17:1-307)
16. Tapper EB, Saini SD, Sengupta N. Extensive testing or focused testing of patients with elevated liver enzymes. *J Hepatol* 2017; 66(2): 313-319.
17. Michelle Clayton. A framework to develop nurses' liver care skills. *Nursing Times* 2014; 110 (30): 20-23. www.nursingtimes.net
18. Royal College of Nursing. *Competences Caring for people with liver disease: a competence framework for nursing*. Revised edition September 2015.
19. Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali. *Il Sistema Sanitario e l'Empowerment*. Monitor 2010; 25 supplemento
20. Il processo dell'intervento di counseling. *Quaderni di counseling* 2009; 8 (7).
21. Prandi C. et al. *Aderenza alle cure : un tema di pertinenza anche infermieristica*. *L'Infermiere* 2013 (6): 11-17
22. Møller S, Dümcke CW, Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 3(1):51-64
23. Neuberger J. The liver in systemic diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):469
24. Walz-Mattmüller R, Horny HP, Ruck P, Kaiserling E. Incidence and pattern of liver involvement in haematological malignancies. *Pathol Res Pract*. 1998;194(11):781-9.
25. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med*. 2008 Dec;99(6):595-604
26. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017 37(4):475-489.
27. Eksteen B. Infections and the liver. *Dig Dis*. 2011;29(2):184-90.
28. Margonis GA, Ejaz A, Spolverato G, Rastegar N, Anders R, Kamel IR, Pawlik TM. Benign solid tumors of the liver: management in the modern era. *J Gastrointest Surg*. 2015 Jun;19(6):1157-68.

29. Dhingra S, Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Aug;138(8):1090-
30. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2015 Nov-Dec;44(6):479-8
31. Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):13-26
32. López-Terrada D, Alaggio R, de Dávila MT, Czauderna P, Hiyama E, Katzenstein H, Leuschner I, Malogolowkin M, Meyers R, Ranganathan S, Tanaka Y, Tomlinson G, Fabrè M, Zimmermann A, Finegold MJ; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol*. 2014 Mar;27(3):472-91.