

# CAPITOLO 14

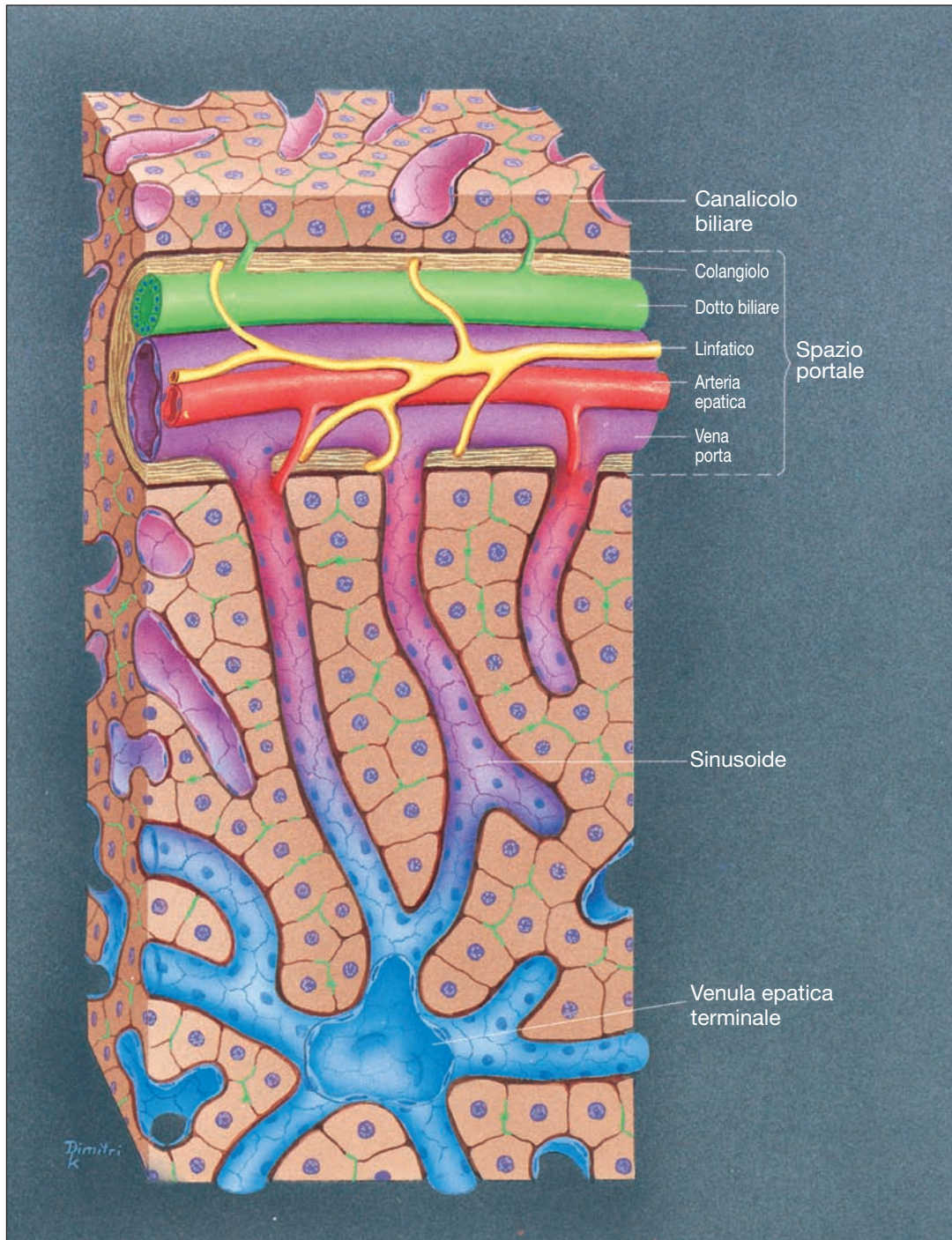


Figura 14.1 Anatomia microscopica del fegato.

# Il fegato e le vie biliari

*Emanuel Rubin*

*Raphael Rubin*

<b>■ Il fegato</b>	771	<b>Epatite virale</b>	790
<b>Anatomia</b>	771	Epatite A	791
Lobulo epatico	771	Epatite B	791
Acino epatico	771	Epatite D	794
Epatocita	771	Epatite C	796
Sinusoide epatico	773	Epatite E	797
		Epatite cronica	800
<b>Funzioni</b>	774	<b>Epatite autoimmune</b>	801
Rigenerazione	774	<b>Epatopatia alcolica</b>	802
		Metabolismo dell'etanolo	803
<b>Metabolismo della bilirubina e meccanismo di formazione dell'ittero</b>	775	Malattie del fegato e consumo di alcol	805
Catabolismo dell'eme	775	<b>Steatosi epatica non alcolica</b>	808
Eccessiva produzione di bilirubina	777	<b>Cirrosi biliare primitiva</b>	808
Ridotta captazione epatica di bilirubina	777	<b>Colangite sclerosante primitiva</b>	809
Ridotta coniugazione di bilirubina	777	<b>Ostruzione della via biliare extraepatica</b>	810
Diminuito trasporto della bilirubina coniugata	778	<b>Sindromi da sovraccarico marziale</b>	811
Sepsi	779	Emocromatosi ereditaria	812
Ittero neonatale (fisiologico)	779	Sindromi secondarie da sovraccarico marziale	814
Alterato flusso nei canalicoli biliari	780	<b>Malattie ereditarie associate a cirrosi</b>	815
<b>Cirrosi</b>	782	Malattia di Wilson	815
<b>Insufficienza epatica</b>	783	Fibrosi cistica	816
Inadeguata clearance di bilirubina	783	Deficit di $\alpha_1$ -antitripsina	816
Encefalopatia epatica	784	Alterazioni congenite del metabolismo dei carboidrati	817
Difetti della coagulazione	785	<b>Cirrosi dei bambini indiani</b>	818
Ipoalbuminemia	785	<b>Danno epatotossico</b>	818
Sindrome epatorenale	785	Necrosi focale epatocellulare	818
Complicanze polmonari	785	Steatosi epatica	819
Complicanze endocrine	785		
<b>Ipertensione portale</b>	786		
Ipertensione portale intraepatica	786		
Ipertensione portale preepatica	786		
Ipertensione portale postepatica	787		
Complicanze sistemiche dell'ipertensione portale	788		

(continua)

Colestasi intraepatica	819	<b>Tumori maligni</b>	827
Lesioni che simulano epatiti virali	820	Carcinoma epatocellulare	827
Epatite cronica	820	Colangiocarcinoma	829
Epatite granulomatosa	820	Epatoblastoma	830
Lesioni vascolari	820	Emangiosarcoma	830
Neoplasie	820	Metastasi epatiche	830
<b>Porfirie</b>	820	<b>Trapianto del fegato</b>	831
<b>Patologie vascolari</b>	821	<b>■ La colecisti e i dotti biliari extraepatici</b>	831
Scompenso cardiaco congestizio	821	<b>Anatomia</b>	831
Shock	821	<b>Anomalie congenite</b>	832
Infarto epatico	821	<b>Colelitiasi</b>	832
<b>Infezioni batteriche</b>	822	Calcoli di colesterolo	832
<b>Infestazioni parassitarie</b>	822	Calcoli pigmentati	834
Malattie da protozoi	822	<b>Colecistite acuta</b>	835
Malattie da elminti	823	<b>Colecistite cronica</b>	836
Leptosirosi (malattia di Weil)	824	<b>Colesterolosi</b>	836
Sifilide	824	<b>Tumori</b>	836
<b>Sindromi colestatiche dell'infanzia</b>	824	Tumori benigni	836
Epatite neonatale	824	Adenocarcinoma	837
Atresia biliare	825	Carcinoma del dotto biliare principale e dell'ampolla di Vater	837
<b>Tumori benigni e lesioni simil-tumorali</b>	826		
Adenomi	826		
Iperplasia nodulare focale	826		
Iperplasia rigenerativa nodulare	827		
Emangiomi	827		
Malattia cistica del fegato	827		

## IL FEGATO

### ANATOMIA

Il fegato deriva dall'intestino embrionale come gemmazione entodermica che si differenzia nel diverticolo epatico. File di cellule entodermiche si uniscono a cellule mesenchimali proliferanti per formare tutte le strutture del fegato adulto, la colecisti e i dotti biliari extraepatici.

Il fegato è l'organo viscerale più grande dell'organismo, il cui peso medio nell'uomo adulto è di circa 1500 g. Situato nel quadrante superiore destro dell'addome immediatamente sotto il diaframma, consiste di due lobi, un **lobo destro** più grande e un **lobo sinistro** più piccolo, che si uniscono a livello del letto della colecisti. Inferiormente, il lobo destro presenta due segmenti minori, il **lobo caudato** e il **lobo quadrato**. La **colecisti** è situata inferiormente, in una fossa del lobo epatico destro e normalmente deborda di poco dai margini inferiori del fegato.

Il fegato ha un doppio apporto di sangue, che comprende (1) l'**arteria epatica**, ramificazione del tronco celiaco, (2) la **vena porta**, che si forma dalla convergenza della vena splenica e della vena mesenterica superiore. Le **vene epatiche** drenano nella vena cava inferiore, che è in parte circondata dalla superficie posteriore del fegato. I vasi linfatici del fegato drenano principalmente nei linfonodi portali e dell'asse celiaco.

Il dotto epatico comune, formato dalla convergenza dei dotti epatici destro e sinistro, si unisce al dotto cistico della colecisti per formare il coledoco. Quest'ultimo si unisce al dotto pancreatico prima di riversarsi nel duodeno e termina nell'ampolla di Vater, dove il suo lume è regolato dallo sfintere di Oddi.

### Il lobulo epatico è l'unità base del fegato

Il lobulo epatico è una struttura poliedrica (figg. 14.1-14.3), classicamente disegnata come un esagono. Le **triadi portali** (o spazi portali), che si trovano perifericamente agli angoli del poligono, sono chiamate così in quanto contengono le ramificazioni intraepatiche di: (1) **dotti biliari**, (2) **arteria epatica** e (3) **vena porta**. Le fibre collagene degli spazi portali sono circondate da uno strato adiacente di epatociti disposti circonferenzialmente, detto *lamina limitante*. Come dice il nome, la **vena centrale** o centrolobulare (nota anche come *vena epatica terminale*) è posta nel centro del lobulo. Attorno a questa, a raggiera, si trovano **cordoni (o lamine) costituiti da una singola fila di epatociti** che si estendono fino al perimetro del lobulo e prendono connessione con i cordoni epatocitari dei lobuli adiacenti. Tra i cordoni epatocitari vi sono i **sinusoidi epatici** rivestiti da cellule endoteliali, cellule di Kupffer e cellule stellate.

I grandi vasi sanguigni che entrano nel fegato a livello della porta hepatis, si dividono nelle piccole ramificazioni interlobulari dell'arteria epatica e della vena porta nelle triadi portali. Da qui i vasi interlobulari distribuiscono

il sangue ai sinusoidi epatici, dove esso scorre in senso centripeto verso la vena centrolobulare. Le vene centrolobulari si uniscono per formare le vene sublobulari, che alla fine confluiscono nelle vene epatiche.

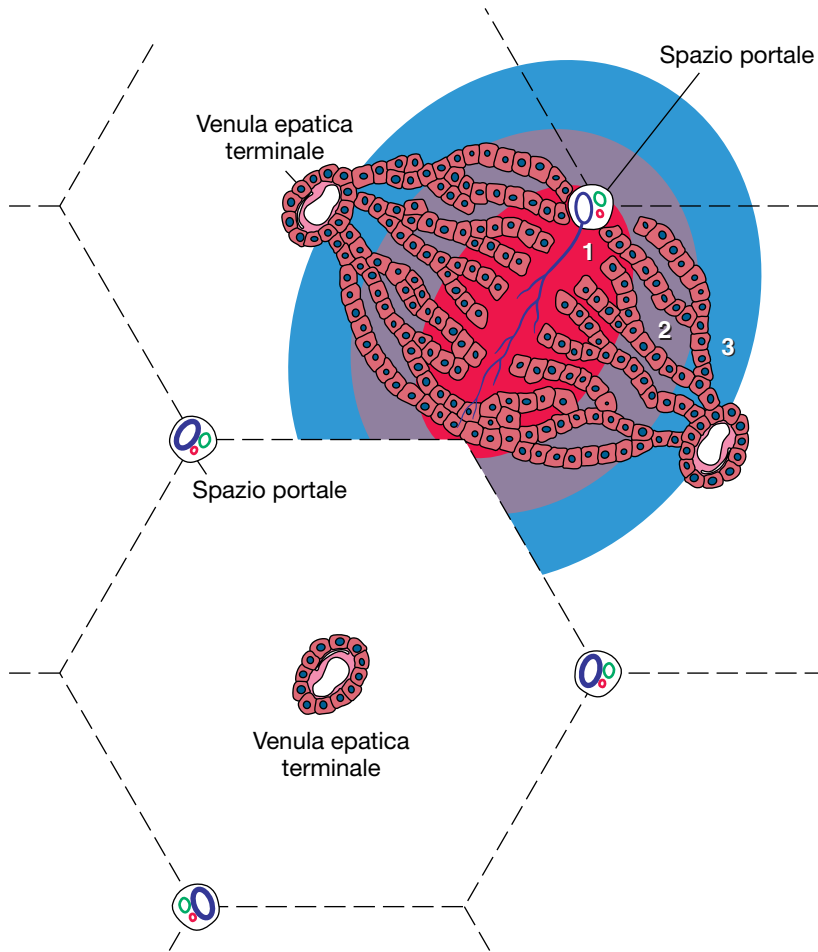
La **bile fluisce in direzione opposta a quella del sangue**. Essa è secreta dagli epatociti all'interno dei canalicoli biliari, formati dalle superfici laterali contrapposte degli epatociti contigui. La contrazione dei canalicoli biliari, mediata dal citoscheletro degli epatociti pericanalicolari, favorisce il flusso della bile verso lo spazio portale. Dai canalicoli, la bile fluisce nei duttuli biliari (canali di Hering o colangioli) situati a margine dello spazio portale e poi entra nella ramificazione dei dotti biliari intraepatici. All'interno di ciascun lobo del fegato, dotti biliari più piccoli progressivamente si fondono, per formare infine i dotti epatici destro e sinistro.

### L'acino epatico è l'espressione funzionale del lobulo

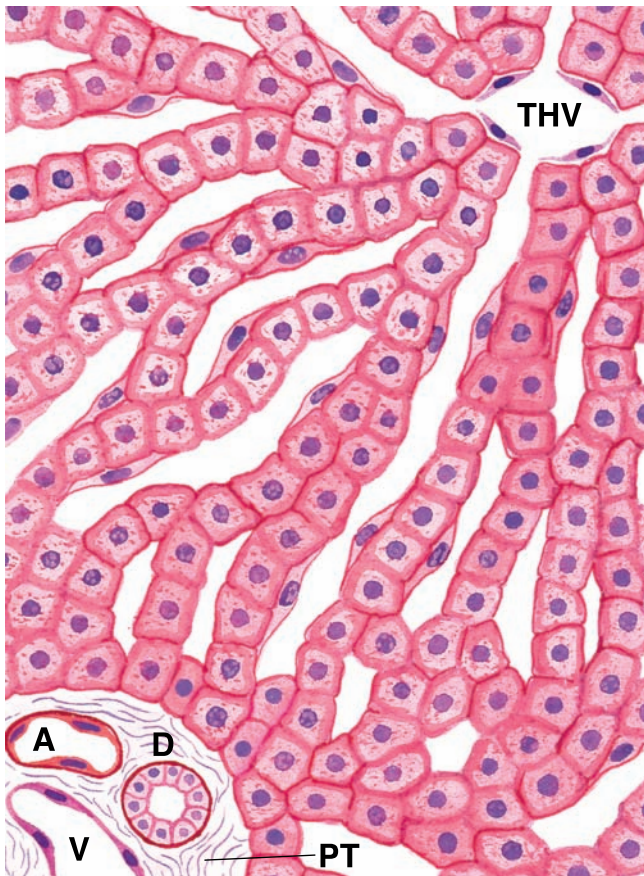
Il lobulo classico sopra descritto è definito come un'entità disposta intorno alla vena centrolobulare, semplicemente a causa dell'aspetto istologico del fegato. **Da un punto di vista funzionale, però, il lobulo deve essere interpretato come un acino con il suo centro nello spazio portale** (vedi fig. 14.2). Questo concetto tiene conto dei gradienti funzionali presenti all'interno del lobulo. Le concentrazioni ematiche di ossigeno, fattori nutritivi e ormoni sono più alte negli spazi portali e diminuiscono progressivamente quando il sangue scorre nei sinusoidi verso la vena centrolobulare. Questa eterogeneità funzionale del lobulo epatico può essere espressa in termini di zone funzionali concentriche intorno agli spazi portali. La **zona 1**, con maggiore gradiente di ossigeno, è quella che circonda gli spazi portali, mentre la **zona 3**, che circonda le vene centrolobulari, è meno ossigenata. L'area intermedia o mediolobulare è la **zona 2**. Le differenze negli epatociti non sono ristrette al flusso sanguigno; l'acino è eterogeneo anche rispetto al metabolismo indipendentemente dall'ossigenazione. In particolare, un danno tossico è spesso prevalente nella zona 3 a causa della ricchezza di enzimi epatocitari coinvolti nella detossificazione e biotrasformazione dei farmaci. Per comodità, le alterazioni patologiche nel fegato sono di solito rapportate al lobulo istologico classico. Ad esempio, la necrosi centrolobulare si riferisce a una lesione attorno alle vene centrolobulari, mentre la fibrosi periportale si osserva alla periferia del lobulo classico.

### L'epatocita svolge le funzioni principali del fegato

Circa il 60% della popolazione cellulare totale del fegato è costituita da epatociti, sebbene queste cellule rappresentino il 90% del volume epatico. L'epatocita, approssimativamente di 30 µm in larghezza, ha tre superfici specializzate: sinusoidale, laterale e canalicolare. Ogni cellula ha



**Figura 14.2** Aspetti morfologici e funzionali del lobulo epatico. Nella struttura morfologica classica del lobulo epatico, la periferia del lobulo esagonale è segnata dagli spazi portali, e la venula epatica terminale è posta al centro. Il lobulo epatico funzionale è un acino che deriva dai gradienti di ossigeno e sostanze nutritive presenti nel sangue sinusoidale. In questo schema, lo spazio portale, con il più alto contenuto di ossigeno e sostanze nutritive, è posto al centro (zona 1). La regione più distante dallo spazio portale (zona 3) è povera di ossigeno e di sostanze nutritive e circonda la venula epatica terminale.



**Figura 14.3** Rappresentazione schematica del lobulo epatico normale. Lo spazio portale (PT) contiene rami dell'arteria epatica (A), la vena porta (V) e il dotto biliare interlobulare (D). I cordoni epatocitari convergono nella venula epatica terminale (THV).

due superfici sinusoidali, che presentano numerosi microvilli sottili. La superficie sinusoidale è separata dalle cellule endoteliali che rivestono i sinusoidi dallo **spazio di Disse** (fig. 14.4). Le superfici canalicolari degli epatociti adiacenti formano i **canalicoli biliari**, strutture di raccolta che rappresentano uno spazio intercellulare senza una parete separata e distinta. La superficie canalicolare possiede microvilli che si estendono nel lume. Un complesso giunzionale serrato tra gli epatociti adiacenti previene la perdita di bile dai canalicoli. Le superfici laterali, o intercellulari, di epatociti adiacenti sono in stretto contatto e contengono giunzioni fenestrate.

Il nucleo dell'epatocita, sferico e posizionato centralmente, presenta uno o più nucleoli. I nuclei variano in dimensione e il cariotipo può essere in rapporto di 2 (diploide), 4 (tetraploide) e 8 (ottaploide), ma nella maggior parte è diploide.

Il citoplasma è ricco in organelli e mostra un abbondante reticolo endoplasmatico liscio e rugoso, complessi di Golgi, mitocondri, lisosomi e perossisomi. Inoltre, in condizioni nutritive normali, sono evidenti abbondante glicogeno e, occasionalmente, gocce lipidiche.

## Il sinusoido epatico è il canale tramite il quale il sangue attraversa il fegato

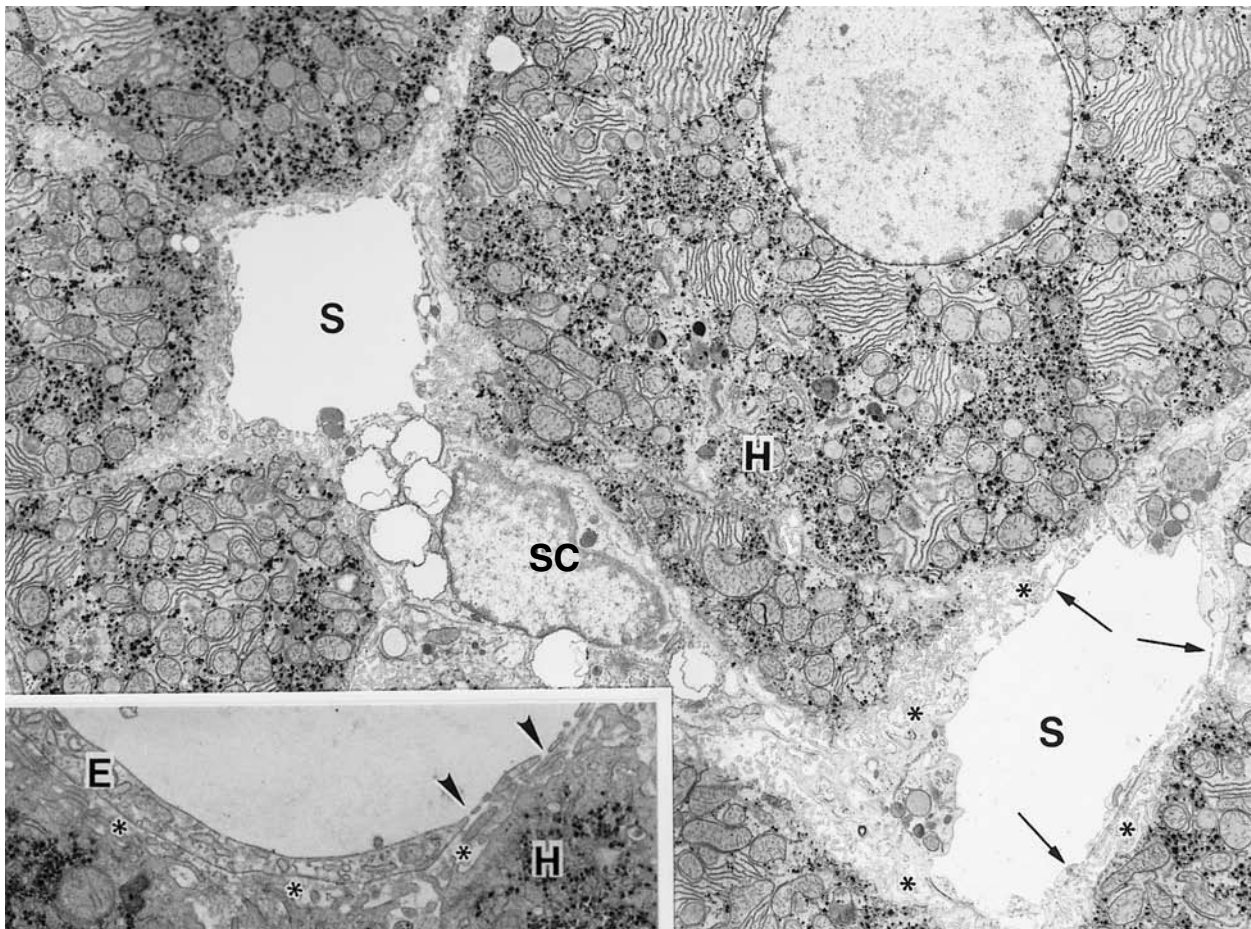
I sinusoidi contengono tre tipi di cellule: cellule endoteliali, cellule di Kupffer e cellule stellate.

### Cellule endoteliali

Il sinusoido epatico è rivestito da uno strato di cellule endoteliali, perforate da numerose aperture dette **finestre**. Al contrario delle loro controparti in altri tessuti, le cellule endoteliali adiacenti non formano giunzioni e vi sono molti spazi vuoti tra loro. Il risultato è una struttura simile a un setaccio che permette una comunicazione libera tra il lume sinusoidale e lo spazio di Disse. Il libero accesso del plasma sinusoidale all'epatocita è ulteriormente facilitato dall'assenza di una membrana basale tra cellule endoteliali e cellule epatocitarie.

### Cellule di Kupffer

Le cellule fagocitarie di Kupffer sono collocate sia negli spazi tra cellule endoteliali adiacenti sia a contatto con le loro superfici. Le cellule di Kupffer appartengono al siste-



**Figura 14.4** Sinusoidi epatici e spazio di Disse. L'immagine al microscopio elettronico mostra la relazione fra gli epatociti, i sinusoidi, lo spazio di Disse e le cellule epatiche stellate (cellule di Ito, cellule di deposito dei grassi). *H*, epatocita; *S*, sinusoido; *SC*, cellula stellata; *freccie*, cellule endoteliali; *asterisco*, spazio di Disse. L'insero mostra la relazione fra epatociti (*H*) e cellule endoteliali (*E*). Le *punte di freccia* indicano le fenestrate nelle cellule endoteliali; gli *asterischi* sono nello spazio di Disse.

ma monocitico/macrofagico derivato dal midollo osseo. Per questa ragione, dopo un trapianto di fegato la popolazione di cellule di Kupffer è prevalentemente originata dal ricevente piuttosto che dal donatore. Come gli altri macrofagi, anche queste cellule forniscono una prima linea di difesa contro infezioni e molecole tossiche circolanti (ad es. endotossine). Le cellule di Kupffer attivate rilasciano anche una varietà di citochine, tra cui il fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchine, interferoni e i fattori di crescita trasformanti (TGF)  $\alpha$  e  $\beta$ .

### Cellule stellate

Al di sotto delle cellule endoteliali, nello spazio di Disse, si possono trovare occasionalmente cellule stellate (anche note come cellule di Ito), che hanno una capacità di accumulo specializzata. Queste cellule contengono grassi, vitamina A e altre vitamine liposolubili. Le cellule stellate producono anche componenti della matrice extracellulare, tra cui vari tipi di collagene, laminina e proteoglicani. In alcuni stati patologici, questi costituenti della matrice vengono prodotti in largo eccesso, inducendo la fibrosi epatica progressiva caratteristica della cirrosi.

La proteina della matrice extracellulare più abbondante nello spazio di Disse è la fibronectina. Fasci di fibre di collagene di tipo I costituiscono lo scheletro del lobulo epatico. Non è presente una membrana basale con azione di barriera tra il plasma e la superficie dell'epatocita, sebbene al microscopio ottico la colorazione per la reticolina dia la falsa impressione di una membrana continua.

## FUNZIONI

L'epatocita svolge un'ampia varietà di funzioni, che possono essere suddivise in metaboliche, di sintesi, di riserva, cataboliche ed escretorie.

### Funzioni metaboliche

Il fegato è l'organo centrale per l'**omeostasi del glucosio** e risponde rapidamente a fluttuazioni nella concentrazione del glucosio nel sangue. In condizioni nutritive normali, l'eccesso di glucosio nel sangue è condotto al fegato, dove viene accumulato sotto forma di glicogeno; in stato di digiuno, il fegato mantiene i livelli di glucosio nel sangue tramite la glicogenolisi e la gluconeogenesi. Per la **gluconeogenesi**, il fegato utilizza aminoacidi, lattato e glicerolo. La porzione azotata degli aminoacidi viene convertita in urea. Gli acidi grassi sono captati dal fegato, dove vengono ossidati per produrre energia. Alternativamente, essi sono convertiti in trigliceridi e secreti sotto forma di **lipoproteine** per essere usati altrove.

### Funzioni di sintesi

La maggior parte delle proteine seriche, con l'eccezione delle immunoglobuline, sono sintetizzate nel fegato. L'**albumina** è la principale fonte di pressione oncotica plasmatica e la sua diminuzione nelle malattie croniche del fegato contribuisce allo sviluppo di edema e ascite. La coagulazione del sangue dipende dalla continua produ-

zione di **fattori della coagulazione**, la maggior parte dei quali, tra cui protrombina e fibrinogeno, sono sintetizzati dagli epatociti. L'insufficienza epatica è quindi caratterizzata da una diatesi emorragica grave e spesso potenzialmente mortale. Le cellule endoteliali del fegato producono il **fattore VIII** e l'emofilia trae beneficio dopo trapianto di fegato. Anche il **complemento** e altri fattori di fase acuta sono secreti dal fegato, così come numerose proteine di legame specifiche, ad esempio le **proteine di legame** per il ferro, il rame e la vitamina A.

### Funzioni di riserva

Il fegato è un importante sito di riserva per glicogeno, trigliceridi, ferro, rame e vitamine liposolubili. Malattie del fegato gravi possono derivare da un loro eccessivo accumulo, ad esempio di glicogeno alterato nella glicogenosi di tipo IV e di ferro nell'emocromatosi.

### Funzioni cataboliche

Sostanze endogene, tra cui ormoni e proteine seriche, sono catabolizzate dal fegato per mantenere un equilibrio tra la loro produzione e la loro eliminazione. Così, nelle malattie epatiche croniche l'alterato catabolismo degli estrogeni contribuisce alla femminilizzazione nell'uomo. Il fegato è anche il principale sito per la **detossificazione dei composti estranei** (xenobiotici), come farmaci, prodotti chimici industriali, contaminanti ambientali e, forse, prodotti del metabolismo batterico nell'intestino. L'eliminazione dell'ammoniaca, un prodotto del metabolismo aminoacidico, avviene principalmente nel fegato. L'ammoniaca serica aumenta nell'insufficienza epatica ed è utilizzata come marcatore di questa patologia.

### Funzioni escretorie

Il principale prodotto escretorio del fegato è la **bile**, una miscela acquosa di bilirubina coniugata, acidi biliari, fosfolipidi, colesterolo ed elettroliti. La bile non rappresenta solo un deposito per i prodotti del catabolismo dell'eme ma ha un ruolo chiave nell'assorbimento dei grassi nell'intestino tenue. La bile contiene anche l'immunoglobulina A (IgA), che è coinvolta in una circolazione enteroepatica.

## La rigenerazione è una caratteristica particolare del fegato

Le dimensioni del fegato sono normalmente mantenute entro limiti prestabiliti, in relazione alle dimensioni corporee. Quando il tessuto epatico è danneggiato (ad es. dopo un danno meccanico, tossico, o virale che ha causato una sostanziale perdita di tessuto funzionale), la ripresa avviene ad opera del tessuto non danneggiato attraverso un processo detto di **rigenerazione epatica**. Nel fegato le cellule parenchimali, che normalmente sono in uno stato totalmente differenziato e in fase quiescente ( $G_0$ ), rientrano nel ciclo cellulare e procedono attraverso una o più fasi di replicazione sincronizzata a recuperare la dimensione originale del tessuto. Questo processo eccezionale si attua pur mantenendo attive le normali funzioni

differenziate del fegato. Nella rigenerazione epatica possono essere distinte diverse fasi.

1. **Innesco.** Il tessuto deve riconoscere che è avvenuto un danno e che le cellule parenchimali funzionali rimanenti devono passare dalla fase quiescente  $G_0$  alla fase  $G_1$  del ciclo cellulare. Questa fase è spesso definita come "innesco" ed è associata all'espressione di un numero notevole di geni ad attivazione immediata, molti dei quali sono fattori di trascrizione richiesti per l'espressione di proteine del ciclo cellulare. La fase di innesco dipende dal rilascio di differenti citochine, in particolare  $TNF-\alpha$  e interleuchina-6 (IL-6).
2. **Progressione verso la mitosi.** La seconda fase coinvolge la progressione attraverso la fase  $G_1$  del ciclo cellulare e la transizione verso la fase S, nella quale viene sintetizzato il DNA. Questa sequenza è seguita dalle fasi  $G_2$  e dalla M, in cui avviene la divisione cellulare. Un ampio numero di fattori di crescita promuove questa parte del processo, tra cui il fattore di crescita epatocitario, anche noto come scatter factor (HGF/SF), il  $TGF-\alpha$  e numerosi altri. Molti dei segnali intracellulari coinvolti nella progressione del ciclo cellulare rimangono ampiamente sconosciuti. Dopo il completamento di uno o due cicli di divisione cellulare (secondo la necessità), le cellule ritornano nello stato quiescente e recuperano la funzione normale.
3. **Cellule non parenchimali.** La terza fase di rigenerazione epatica coinvolge la replicazione delle cellule non parenchimali (cellule endoteliali dei sinusoidi, cellule di Kupffer, cellule stellate e cellule epiteliali biliari) e il rimodellamento dell'architettura tessutale, con il recupero della struttura originale dei cordoni epatocitari. Poco è noto riguardo ai fattori che guidano questa parte del processo e a come il fegato riconosca l'avvenuto recupero di dimensione e architettura normali.

Condizioni che interferiscono con il processo rigenerativo possono causare una disfunzione epatica permanente e portare a fibrosi e cirrosi.

## METABOLISMO DELLA BILIRUBINA E MECCANISMO DI FORMAZIONE DELL'ITTERO

### La bilirubina è il prodotto finale del catabolismo dell'eme

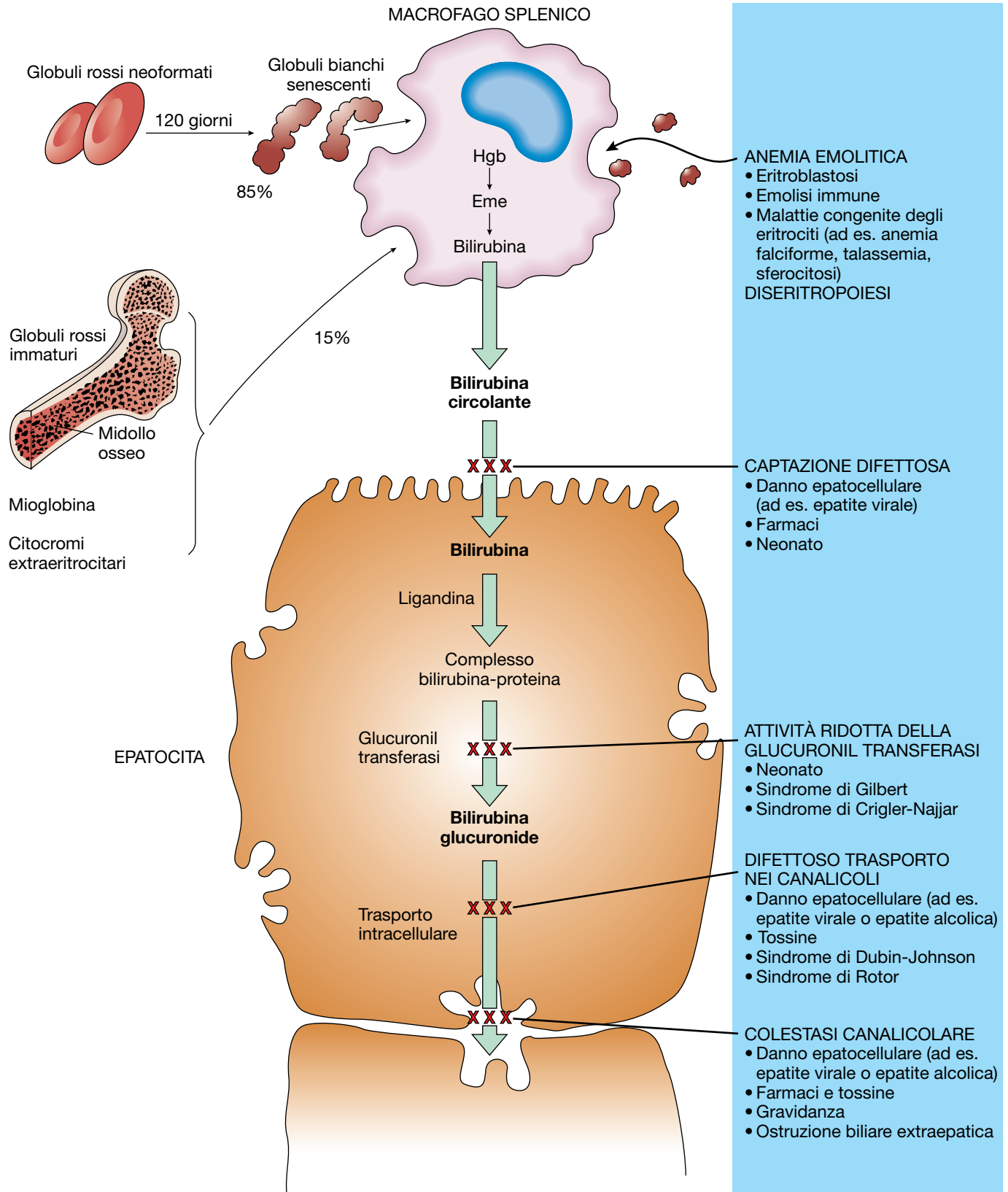
La bilirubina non ha funzioni fisiologiche ben definite, sebbene sia stato suggerito un ruolo come antiossidante. **Fino all'85% della bilirubina deriva da eritrociti senescenti**, che vengono rimossi dalla circolazione dai fagociti mononucleati della milza, del midollo osseo e del fegato. La bilirubina rimanente deriva dalla degradazione dell'eme prodotta da altre fonti, la più importante delle quali è la degradazione prematura dell'emoglobina nelle cellule della serie eritroide all'interno del midollo osseo.

La bilirubina è rilasciata dai fagociti e da altre cellule in circolo, dove è legata all'albumina e trasportata al fegato. L'albumina in circolo e nello spazio extracellulare costituisce una grande riserva di legame per la bilirubina e garantisce una bassa concentrazione extracellulare di bilirubina libera (non coniugata). La bilirubina libera, al contrario di quella legata all'albumina o coniugata con acido glucuronico, è tossica per il cervello dei neonati e, in alte concentrazioni, causa un danno cerebrale irreversibile detto **kernittero**. Per questo motivo, certi farmaci che competono con la bilirubina per i siti di legame con l'albumina (ad es. sulfonamidi e salicilati) tendono a spostare la bilirubina dal plasma ai tessuti, aumentando, quindi, la sua citotossicità. Il trasferimento della bilirubina dal sangue alla bile prevede quattro fasi.

1. **Assunzione.** A contatto con la membrana plasmatica sinusoidale dell'epatocita, il complesso albumina-bilirubina si dissocia e la bilirubina è trasportata attraverso la membrana plasmatica. Questo sistema di trasporto ha le caratteristiche di un processo mediato attraverso un agente di trasporto e, probabilmente, coinvolge il riconoscimento specifico della bilirubina da parte di un recettore sulla membrana plasmatica.
2. **Legame.** All'interno dell'epatocita, la bilirubina è legata a proteine citosoliche, in questo caso a un gruppo di proteine note come glutatione-S-transferasi (anche dette *ligandine*). Le ligandine legano la bilirubina e prevengono il suo rientro nella circolazione e la sua diffusione aspecifica all'interno di compartimenti non idonei dell'epatocita.
3. **Coniugazione.** Per la sua escrezione, la bilirubina deve essere convertita in un composto idrosolubile mediante formazione di un complesso con l'acido glucuronico. La bilirubina è trasferita al reticolo endoplasmatico, che contiene il sistema uridina difosfato-glucuronil transferasi (UGT), responsabile della sua coniugazione con l'acido glucuronico. Questa reazione forma la bilirubina diglucuronide idrosolubile e una piccola quantità (< 10%) di monoglucuronide.
4. **Escrezione.** La bilirubina coniugata attraverso il citosol diffonde ai canalicoli biliari, dove viene escreta nella bile attraverso un processo energetico mediato da un trasportatore. Questo processo costituisce il fattore principale del trasporto transepatico della bilirubina.

Dopo la sua escrezione nell'intestino tenue nella bile, la bilirubina coniugata non è assorbita e rimane intatta fino a che raggiunge l'intestino tenue distale e il colon, dove è idrolizzata dalla flora batterica a bilirubina libera. A sua volta, la bilirubina libera (ora non coniugata) è ridotta a una miscela di pirroli, denominata *urobilinogeno*. La maggior parte dell'urobilinogeno è escreta nelle feci, ma in piccola proporzione viene assorbita nell'ileo terminale e nel colon, riportata al fegato e riescreta nella bile. Anche gli acidi biliari sono riassorbiti nell'ileo terminale e recuperati dal fegato. Nell'insieme, il riassorbimento dei costituenti della bile è definito *circolazione enteroepatica della bi-*





**Figura 14.6** Meccanismi di formazione dell'ittero a livello dell'epatocita. La bilirubina deriva principalmente dalla senescenza dei globuli rossi circolanti e in misura minore dalla degradazione degli elementi dell'eritropoiesi nel midollo osseo, della mioglobina e dei citocromi extraeritrocitari. L'ittero deriva da iperproduzione di bilirubina (anemia emolitica), diseritropoiesi, o difetti nel suo metabolismo nel fegato. Sono qui illustrate le sedi degli specifici blocchi nella via metabolica della bilirubina nell'epatocita.

le. Una quota di urobilinogeno sfugge al riassorbimento da parte del fegato, raggiunge la circolazione sistemica e successivamente viene escreta nelle urine.

- L'**iperbilirubinemia** indica un'augmentata concentrazione della bilirubina nel sangue ( $> 1,0$  mg/dL).
- L'**ittero** induce colorazione giallastra della cute e delle sclere (fig. 14.5); tale colorazione diventa evidente quando la bilirubina circolante supera i 2,0-2,5 mg/dL.
- La **colestasi** si manifesta con la presenza di trombi di bile ispessita nei canalicoli biliari dilatati e di pigmento biliare visibile negli epatociti.
- L'**ittero colestatico** è caratterizzato da colestasi istologica e iperbilirubinemia.

Come si osserva in figura 14.6, molte condizioni sono associate a iperbilirubinemia. Produzione eccessiva di bilirubina, alterazioni della captazione epatica o del metabolismo intracellulare della bilirubina e danni nell'escrezione della bile rappresentano tutte cause di ittero.

### L'eccessiva produzione di bilirubina può causare iperbilirubinemia non coniugata

Un'augmentata produzione di bilirubina può essere indotta da aumentata distruzione degli eritrociti (ad es. nell'anemia emolitica) o da eritropoiesi inefficace (diseritropoiesi). In circostanze inusuali, la lisi di eritrociti in un ematoma di dimensioni importanti (ad es. dopo un trauma) può indurre un eccesso di bilirubina.

Nell'adulto, anche in casi di anemia emolitica grave non si ha un sostanziale rialzo nella concentrazione di bilirubina serica (al di sopra di 4,0 mg/dL), purché la clearance della bilirubina epatica rimanga normale. Comunque, la combinazione di una prolungata emolisi, come nell'anemia falciforme, e di malattie epatiche intrinseche, come le epatiti virali, può indurre livelli straordinariamente alti di bilirubina circolante (fino a 100 mg/dL) e a un marcato ittero.

L'iperbilirubinemia nella malattia emolitica non complicata induce, principalmente, un aumento della



**Figura 14.5** Itero. Un paziente con insufficienza epatica presenta sclera gialla.

**bilirubina non coniugata, mentre nelle malattie epatiche parenchimali aumentano entrambe le forme di bilirubina, coniugata e non coniugata.** Sebbene l'iperbilirubinemia non coniugata della malattia emolitica abbia uno scarso significato clinico nell'adulto, nei neonati può essere catastrofica. La malattia emolitica del neonato può infatti determinare concentrazioni di bilirubina non coniugata sufficientemente elevate da causare kernittero (vedi Capitolo 6). Il kernittero è una condizione generalmente associata a concentrazioni di bilirubina superiori a 20 mg/dL, ma un lieve ritardo psicomotorio può instaurarsi anche in presenza di concentrazioni considerevolmente più basse.

Nelle malattie caratterizzate da inefficace eritropoiesi (ad es. anemia megaloblastica e sideroblastica), la frazione di bilirubina derivata dal midollo osseo può essere aumentata in modo così rilevante da indurre un'iperbilirubinemia. L'**ittero idiopatico diseritropoietico** è una malattia ereditaria rara a eziologia sconosciuta, caratterizzata da un'elevata produzione di bilirubina nel midollo osseo e associata a un'iperbilirubinemia non coniugata cronica.

### La ridotta captazione epatica di bilirubina è causa comune di ittero

L'iperbilirubinemia può essere il risultato di un'alterata captazione epatica di bilirubina non coniugata. Questa situazione si manifesta nel danno cellulare epatico diffuso, come è esemplificato dalle epatiti virali. Certi farmaci (ad es. rifampicina e probenecid) interferiscono con l'assunzione di bilirubina da parte delle cellule del fegato e possono provocare una lieve iperbilirubinemia non coniugata.

### Una ridotta coniugazione di bilirubina si manifesta in un certo numero di sindromi ereditarie

#### Sindrome di Crigler-Najjar

La **sindrome di Crigler-Najjar di tipo I** è una rara malattia ereditaria recessiva caratterizzata da iperbilirubinemia non coniugata cronica e grave, dovuta alla completa assenza dell'attività epatica dell'UGT. Un certo numero di mutazioni nel gene UGT portano alla sintesi di un enzima completamente inattivo. Infatti, il trattamento con fenobarbital, un induttore degli enzimi microsomiali (incluso UGT), non sortisce alcun effetto.

La bile in questa condizione è incolore, priva di bilirubina coniugata, e presenta solo piccole tracce di bilirubina non coniugata. **L'aspetto morfologico del fegato è normale.** Nell'era pretrapianto, bambini con la sindrome di Crigler-Najjar di tipo I svilupparono sempre encefalopatia da bilirubina e morivano generalmente nel primo anno di vita.

La **sindrome di Crigler-Najjar di tipo II** è simile ma meno grave del tipo I e si presenta solo con una parziale diminuzione dell'attività dell'enzima UGT. Mutazioni autosomiche sia recessive sia dominanti nel gene UGT (le ultime hanno pe-

netranza incompleta) determinano una parziale inattivazione dell'enzima e il trattamento con fenobarbital induce una diminuzione della bilirubina non coniugata. Questa caratteristica è il criterio più affidabile per distinguere la sindrome di Crigler-Najjar di tipo II da quella di tipo I. Quasi tutti i pazienti con sindrome di tipo II presentano uno sviluppo normale, sebbene alcuni possano presentare danni neurologici simili a quelli presenti nel kernittero.

### Sindrome di Gilbert

La sindrome di Gilbert è un'iperbilirubinemia non coniugata ereditaria, cronica e lieve (6 mg/dL) causata da una difettosa clearance della bilirubina, in assenza di malattia epatica morfologica o funzionale clinicamente identificabile. La sindrome si manifesta in contesti familiari e sono state suggerite modalità di trasmissione sia autosomica dominante sia recessiva, sebbene quest'ultima sia la più accreditata. Mutazioni nella regione del promotore del gene *UGT* portano a una ridotta trascrizione del gene e, conseguentemente, a inadeguata sintesi di enzima. In alcuni pazienti con normale promotore del gene *UGT*, sono state descritte mutazioni di senso della regione codificante. È noto da tempo che fattori che aumentano la concentrazione di bilirubina serica nelle persone normali, come il digiuno o una malattia concomitante, possono indurre un aumento esagerato dei livelli di bilirubina serica nelle persone con sindrome di Gilbert. Si ritiene che una lieve emolisi, che tende anch'essa ad aumentare i livelli di bilirubina, si manifesti in più della metà delle persone con sindrome di Gilbert, ma il meccanismo non è chiaro.

La sindrome di Gilbert è eccezionalmente frequente e si riscontra nel 3-7% della popolazione, più negli uomini che nelle donne e generalmente si manifesta dopo la pubertà. Le differenze della sua presentazione in relazione al sesso e all'età suggeriscono che gli ormoni possano influenzare la modulazione del metabolismo della bilirubina nel fegato. La sindrome di Gilbert è innocua e nella maggioranza dei casi senza sintomi.

### Il diminuito trasporto della bilirubina coniugata implica spesso mutazioni nella famiglia delle proteine di resistenza multipla ai farmaci (MRP)

Le proteine MRP mediano il trasporto di ioni organici attraverso le membrane, tra cui la bilirubina coniugata, gli acidi biliari e i fosfolipidi. Mutazioni in queste proteine danneggiano la secrezione epatocellulare della bilirubina glucuronata e di altri anioni organici all'interno del lume canalicolare. A causa dell'eterogeneità delle mutazioni, le patologie variano in gravità da innocue a letali.

### Sindrome di Dubin-Johnson

La sindrome di Dubin-Johnson è una malattia benigna autosomica recessiva, caratterizzata da un'iperbilirubinemia coniugata cronica e dalla deposizione nel fegato di notevoli quantità di pigmento simile alla melanina. La malattia è dovuta a muta-

zioni che determinano un'assenza completa della proteina MRP2 negli epatociti. All'alterata secrezione della bilirubina glucuronide, si associa un difetto nell'escrezione epatica di coproporfirine e la conseguente alterazione nell'escrezione urinaria delle stesse. La sindrome è rara nella maggior parte delle popolazioni, ma certi gruppi che tendono ad avere un'alta percentuale di matrimoni tra consanguinei, come iraniani, ebrei e giapponesi, hanno un'incidenza considerevolmente più alta.

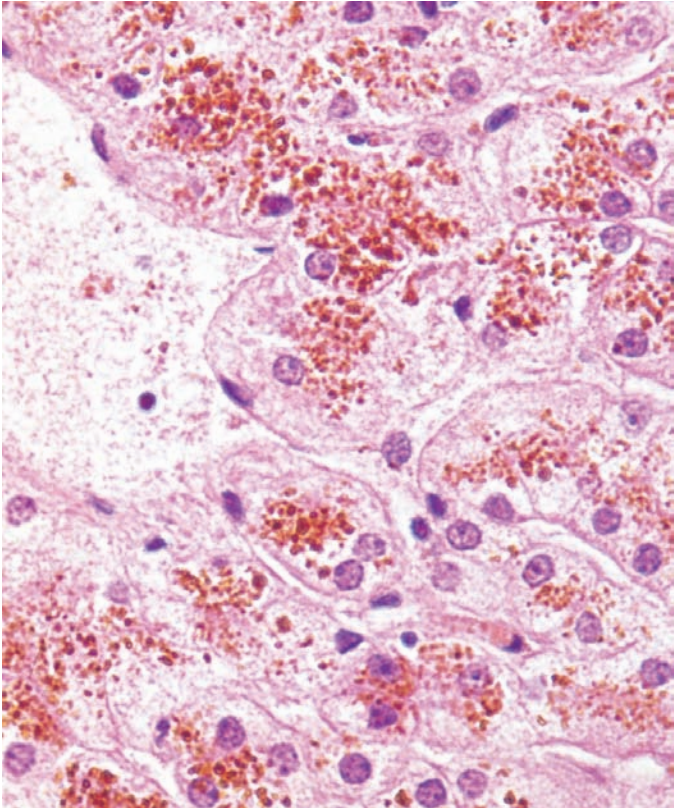
La sindrome di Dubin-Johnson può essere distinta dalle altre condizioni associate a iperbilirubinemia coniugata dagli studi sull'escrezione di coproporfirine urinarie. Ci sono due forme di coproporfirine umane, definite **isomero I** e **isomero III**. Normalmente, l'isomero I costituisce il 25% delle coproporfirine urinarie. Nella sindrome di Dubin-Johnson, sebbene l'escrezione delle coproporfirine urinarie totali sia normale, l'escrezione di questo isomero rappresenta l'80% del totale. Al contrario, nella maggior parte delle malattie epatiche associate a ittero, l'escrezione totale urinaria di coproporfirine è aumentata, ma la coproporfirina I costituisce meno del 65%. Quindi, il riscontro di una normale escrezione totale urinaria di coproporfirine combinate con più dell'80% in isomero I è diagnostica di sindrome di Dubin-Johnson.

▲ **MORFOLOGIA** L'aspetto microscopico del fegato è complessivamente normale nella sindrome di Dubin-Johnson, eccetto che per l'accumulo di grossi **granuli di colore marrone scuro** privi di ferro all'interno degli epatociti e delle cellule di Kupffer, principalmente nella zona centrolobulare (fig. 14.7). Mediante la microscopia elettronica, il pigmento è stato identificato all'interno di lisosomi aumentati di volume. Poiché gli epatociti non sintetizzano melanina, è stato suggerito che il pigmento rifletta l'autossidazione di metaboliti anionici (ad es. tirosina, fenilalanina, triptofano) e forse di epinefrina. L'accumulo di questo pigmento intracellulare conferisce un aspetto grossolanamente pigmentato, o fegato "nero".

● **CARATTERISTICHE CLINICHE** Eccetto che per l'ittero moderato intermittente, la maggior parte dei pazienti con sindrome di Dubin-Johnson non presenta alcun sintomo. Come nella sindrome di Gilbert, si possono manifestare malesseri vaghi e non specifici. La metà dei soggetti colpiti ha urine scure. Nelle donne, la malattia può essere identificata con la comparsa di ittero durante la gravidanza o durante l'assunzione di contraccettivi orali. Il valore di bilirubina serica varia da 2 a 5 mg/dL, sebbene possa transitoriamente essere molto più alto. Circa il 60% della bilirubina aumentata nel siero è coniugata.

### Sindrome di Rotor

La sindrome di Rotor è un'iperbilirubinemia coniugata familiare clinicamente simile alla sindrome di Dubin-Johnson ma senza pigmentazione del fegato. La malattia è ereditata come carattere autosomico recessivo. Sebbene clinicamente somigli alla sindrome di Dubin-Johnson, è un'entità distinta. Alla base della sindrome di Rotor è stato postulato un difetto nella captazione epatica o nel legame intracellulare di ioni



**Figura 14.7** Sindrome di Dubin-Johnson. Gli epatociti contengono granuli densi, privi di ferro, di colore marrone scuro.

organici. Inoltre, il meccanismo di escrezione urinaria delle coproporfirine è simile a quello delle principali malattie epatobiliari con iperbilirubinemia coniugata (ad es. aumento del livello di coproporfirine urinarie totali con il 65% di isomero I). Come nella sindrome di Dubin-Johnson, i pazienti con la sindrome di Rotor hanno pochi sintomi e conducono una vita normale.

### Colestasi intraepatica ricorrente benigna

La colestasi intraepatica ricorrente benigna è caratterizzata da episodi periodici e autolimitanti di colestasi intraepatica preceduti da malessere e prurito. La presenza di casi familiari suggerisce un'origine genetica. I sintomi tendono a durare da parecchie settimane a parecchi mesi. Il numero medio di attacchi nell'arco della vita varia da 3 a 5, ma alcuni pazienti presentano fino a 10 attacchi. La ripresa della malattia è stata osservata a intervalli di settimane o anni. I livelli di bilirubina serica durante gli episodi acuti sono compresi tra 10 e 20 mg/dL, e la maggior parte della bilirubina è coniugata.

Il fegato mostra colestasi centrolobulare (trombi di bile nei canalicoli biliari) e la presenza di alcune cellule infiammatorie mononucleate negli spazi portali. Tutte le alterazioni strutturali e funzionali scompaiono durante la remissione e non sono mai state riportate conseguenze permanenti.

### Colestasi intraepatica gravidica

La colestasi intraepatica gravidica è un disordine caratterizzato da prurito e ittero colestatico che generalmente si manifesta

nell'ultimo trimestre di gravidanza e scompare prontamente dopo il parto. Metà delle pazienti con colestasi intraepatica gravidica hanno avuto altri casi in famiglia di ittero durante la gravidanza o dopo l'uso di contraccettivi orali; i casi rimanenti sono sporadici. In alcuni casi familiari sono state descritte mutazioni nei geni delle proteine MRP. L'aumento degli ormoni gonadici e placentari durante la gravidanza è probabilmente responsabile della colestasi nelle donne predisposte. La salute della madre non è compromessa da questa malattia, ma gli effetti sul feto sono spesso gravi e includono sofferenza fetale, nascita prematura, morte endouterina e aumentato rischio di emorragia intracranica durante il parto. Il fegato della madre non mostra alterazioni specifiche se non colestasi centrolobulare.

### Colestasi intraepatica familiare (sindrome di Byler)

La sindrome di Byler comprende un gruppo eterogeneo di malattie ereditarie non comuni a carattere autosomico recessivo dell'infanzia o dei primi anni di vita del bambino, in cui la colestasi intraepatica progredisce implacabilmente verso la cirrosi. Sebbene la sindrome di Byler sia stata originariamente descritta in numerose famiglie Amish, tutte di cognome Byler, la malattia non è limitata a questo gruppo etnico. Queste malattie sono state collegate a mutazioni nei geni coinvolti nei sistemi di trasporto biliare epatocellulare, comprese le proteine MRP. Si associa un'alta incidenza di retinite pigmentosa e di ritardo mentale. I bambini maggiormente colpiti muoiono nei primi due anni di vita.

### La sepsi può causare ittero

La setticemia può associarsi a una grave iperbilirubinemia coniugata. Sono coinvolti batteri sia gram-positivi sia gram-negativi, sebbene questi ultimi rappresentino la causa più comune. In queste condizioni, l'attività della fosfatasi alcalina serica e i livelli di colesterolo sono generalmente bassi, suggerendo la possibilità di un difetto isolato nell'escrezione di bilirubina coniugata. Nell'ittero associato a sepsi le alterazioni istologiche nel fegato non sono specifiche e includono una lieve colestasi canalicolare e uno scarso accumulo di grasso. Gli spazi portali possono contenere un eccesso di cellule infiammatorie e possono manifestarsi diversi gradi di proliferazione di duttuli biliari. Occasionalmente, duttuli dilatati appaiono ripieni di bile ispessita.

### L'ittero neonatale (fisiologico) si manifesta nella maggioranza dei neonati

Per *ittero fisiologico* si intende un'iperbilirubinemia dei neonati in assenza di una patologia specifica.

■ **PATOGENESI** Nel feto, la clearance transeptica della bilirubina è trascurabile; la captazione epatica, la coniugazione e l'escrezione biliare sono ridotte rispetto al

bambino e all'adulto. L'attività epatica dell'enzima UGT è meno dell'1% rispetto a quella degli adulti e i livelli di ligandina sono bassi. Tuttavia, i livelli di bilirubina fetale rimangono bassi poiché la bilirubina attraversa la placenta, dopo di che viene coniugata ed escreta dal fegato materno.

Il fegato del neonato provvede alla clearance della bilirubina prima che le sue capacità di coniugazione e di escrezione siano sviluppate del tutto. Inoltre, il fegato del neonato è addirittura sottoposto a un aumento di lavoro a causa di un'aumentata distruzione di eritrociti circolanti in questo periodo. **Come conseguenza, il 70% dei neonati normali presenta un'iperbilirubinemia non coniugata transitoria.** Questo ittero fisiologico è più spiccato nei bambini prematuri, sia perché la clearance della bilirubina è meno adeguata, sia perché il turnover di eritrociti è più pronunciato rispetto a quello nei bambini nati a termine. La capacità di coniugare la bilirubina raggiunge i livelli dell'adulto dopo circa due settimane dalla nascita, mentre il livello di ligandina impiega un tempo lievemente maggiore per raggiungere valori normali. Come risultato della maturazione epatica, dopo la nascita i livelli di bilirubina serica declinano rapidamente ai valori dell'adulto. L'assorbimento di luce da parte della bilirubina non coniugata genera isomeri di bilirubina idrosolubili. Pertanto, la fototerapia è ora usata routinariamente nei casi di ittero neonatale.

In casi di incompatibilità materno-fetale per il fattore sanguigno Rh che porta all'eritroblastosi fetale (vedi Capitolo 6), l'emolisi immunomediata induce un evidente incremento di bilirubina nel feto. Comunque, sebbene i neonati con eritroblastosi fetale presentino aumentati livelli di bilirubina nel sangue cordonale, l'ittero diventa grave solo dopo la nascita, perché il metabolismo materno della bilirubina non compensa più l'imaturità del fegato neonatale.

### L'alterato flusso nei canalicoli biliari associato a colestasi riflette un'ostruzione biliare intra- o extraepatica

Funzionalmente, la colestasi rappresenta un diminuito flusso biliare attraverso i canalicoli associato a una ridotta secrezione di acqua, bilirubina e acidi biliari dall'epatocita. La diagnosi clinica viene posta sulla base di un incremento nel sangue di composti normalmente trasferiti nella bile, tra cui bilirubina, colesterolo e acidi biliari, e sull'aumento serico di alcuni enzimi, tipicamente la fosfatasi alcalina. La colestasi può essere prodotta da una malattia epatica intrinseca, nel cui caso è usato il termine di *colestasi intraepatica*, o da un'ostruzione dei grandi dotti biliari, condizione nota come *colestasi extraepatica*. In ogni caso, la colestasi è causata da un difetto nel trasporto della bile attraverso la membrana canalicolare.

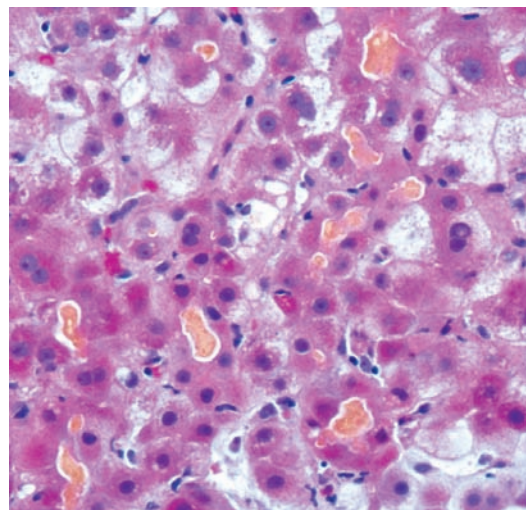
La secrezione della bile all'interno del canalicolo e il suo passaggio nel sistema di raccolta biliare sono processi attivi che dipendono dai seguenti fattori: (1) le caratteri-

stiche funzionali e strutturali dei microvilli canalicolari, (2) la permeabilità della membrana plasmatica canalicolare, (3) il sistema contrattile intracellulare che circonda il canalicolo (microfilamenti, microtubuli) e (4) l'interazione degli acidi biliari con l'apparato secretorio.

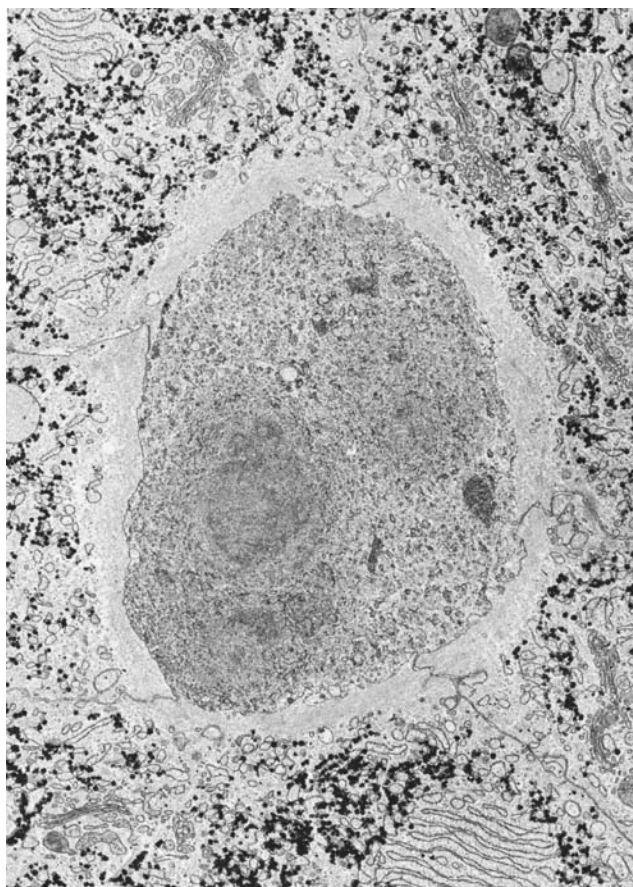
**PATOGENESI** La base biochimica della colestasi non è del tutto chiara, ma è stato descritto un discreto numero di anomalie nella formazione e nel flusso della bile. Nel caso dell'ostruzione biliare extraepatica, gli effetti chiaramente iniziano con un'aumento di pressione nei dotti biliari. Comunque, negli stadi precoci, gli eventi biochimici e morfologici a livello canalicolare sono simili a quelli che avvengono nella colestasi intraepatica, inclusa una **localizzazione centrolobulare dei trombi biliari** (fig. 14.8).

La presenza costante di costituenti della bile nel sangue delle persone con colestasi implica la fuoriuscita di bilirubina coniugata dall'epatocita nel circolo sanguigno. La clearance epatica di bilirubina non coniugata nella colestasi è normale. Anche in presenza di un'ostruzione completa del dotto biliare, il livello di bilirubina serica aumenta solo fino a 30-35 mg/dL, in quanto l'escrezione renale di bilirubina ne previene l'ulteriore accumulo.

Sia la colestasi intraepatica sia quella extraepatica sono caratterizzate inizialmente da una localizzazione preferenziale del pigmento biliare visibile nella zona centrolobulare. La secrezione liquida nella bile canalicolare è divisa in due componenti: una dipendente dalla secrezione di acidi biliari e una indipendente da essa. Poiché gli epatociti periportalari producono la maggior parte degli acidi biliari, il contenuto liquido nella zona periportale del canalicolo supera quello della zona centrale, una condizione che tende a mantenere la bilirubina in soluzione. Inoltre, gli stessi acidi biliari, i quali agiscono come detergenti a livello intestinale, tendono a rendere solubile la bilirubina a livello della zona periportale. Ai fattori sopra menzionati si aggiunge una più alta attività delle ossidasi microsomiali a funzione mista nella zona centrale, che predisponde



**Figura 14.8** Stasi biliare. L'immagine istologica del fegato mostra la presenza di evidenti trombi biliari all'interno di canalicoli biliari dilatati.



**Figura 14.9** Colestasi. L'immagine al microscopio elettronico mostra un canale biliare dilatato che ha una zona ectoplasmica ispessita, filamentosa, e che circonda un trombo biliare di aspetto granuloso.

gli epatociti centrolobulari a una maggiore sensibilità al danno da farmaci e tossine. Questa condizione può favorire la deposizione di bile nelle aree centrolobulari in corso di malattie colestatiche.

#### ➤ **Danno alla membrana plasmatica canalicolare**

La membrana plasmatica canalicolare è la sede della secrezione del sodio (e quindi di liquidi) nella bile. Inoltre, questa membrana partecipa alla secrezione degli acidi biliari e della bilirubina. La secrezione della componente liquida è sotto il controllo della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi della membrana canalicolare. Alterazioni in quest'ultima da parte di agenti capaci di perturbarne la struttura lipidica (ad es. clorpromazina) inibiscono la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi e diminuiscono il flusso della bile. Allo stesso modo, l'etinil estradiolo aumenta il contenuto in colesterolo della membrana canalicolare, inibisce l'ATPasi e interferisce con il flusso della bile. Alterazioni morfologiche della membrana canalicolare (ad es. quelle associate all'infusione di alcuni acidi biliari monoidrossilati come il taurolitocolato) si associano a un diminuito flusso biliare.

#### ➤ **Alterazioni nelle proprietà contrattili del canalicolo**

Studi di cinematografia cellulare hanno mostrato come la bile si diffonda lungo il canalicolo grazie a un'attività contrattile di tipo peristaltico degli epatociti. Agenti che interagiscono con i microfilamenti di actina pericanalicolari

(ad es. citocalasina, falloidina e probabilmente clorpromazina) inibiscono questa peristalsi e possono causare colestasi.

#### ➤ **Alterazioni nella permeabilità della membrana canalicolare**

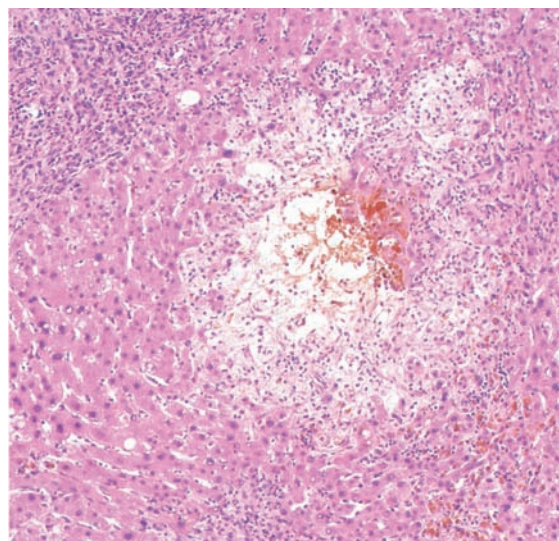
È stato suggerito che alcune sostanze che causano colestasi, tra cui gli estrogeni e il taurolitocolato, permettano una retrodiffusione dei componenti biliari rendendo la membrana canalicolare più permeabile.

▲ **MORFOLOGIA** La caratteristica morfologica della colestasi è la presenza di un pigmento bruno all'interno dei canalicoli dilatati e degli epatociti. In microscopia elettronica, il canalicolo appare allargato e i microvilli sono appiattiti e diminuiti di numero o anche assenti (fig. 14.9). La stasi di bile nell'epatocita si nota per la presenza di lisosomi grandi, disomogenei e carichi di bile.

Quando la colestasi persiste, si sviluppano alterazioni morfologiche secondarie. Sparsi epatociti necrotici sono espressione dell'effetto tossico dell'eccesso di bile intracellulare. All'interno del sinusoidale, i macrofagi e le cellule di Kupffer contengono pigmenti biliari e detriti cellulari. **Mentre la colestasi precoce è confinata quasi esclusivamente alla zona centrale, la colestasi cronica è caratterizzata dalla presenza di trombi biliari anche alla periferia del lobulo.**

Nella colestasi di lunga durata (generalmente il risultato di un'ostruzione della via biliare extraepatica), gruppi di epatociti presentano (1) rigonfiamento idropico, (2) pigmenti biliari diffusi e (3) aspetto reticolato. Questa triade è denominata *degenerazione piumosa*. La necrosi di tali cellule, insieme all'accumulo di bile stravasata nell'area, si concretizza in un focolaio giallo-oro di pigmento extracellulare e di detriti noto con il nome di *infarto biliare* o *lago biliare* (fig. 14.10).

Le sedi di ostruzione al flusso della bile nel fegato sono rappresentate in figura 14.11.



**Figura 14.10** Infarto biliare (lago biliare). L'immagine istologica del fegato in un paziente con ostruzione biliare extraepatica mostra un'area di necrosi e l'accumulo di bile stravasata.