CENTRODIAGNOSTICOITALIANO

CDI

LIFE FROM INSIDE

11 ottobre

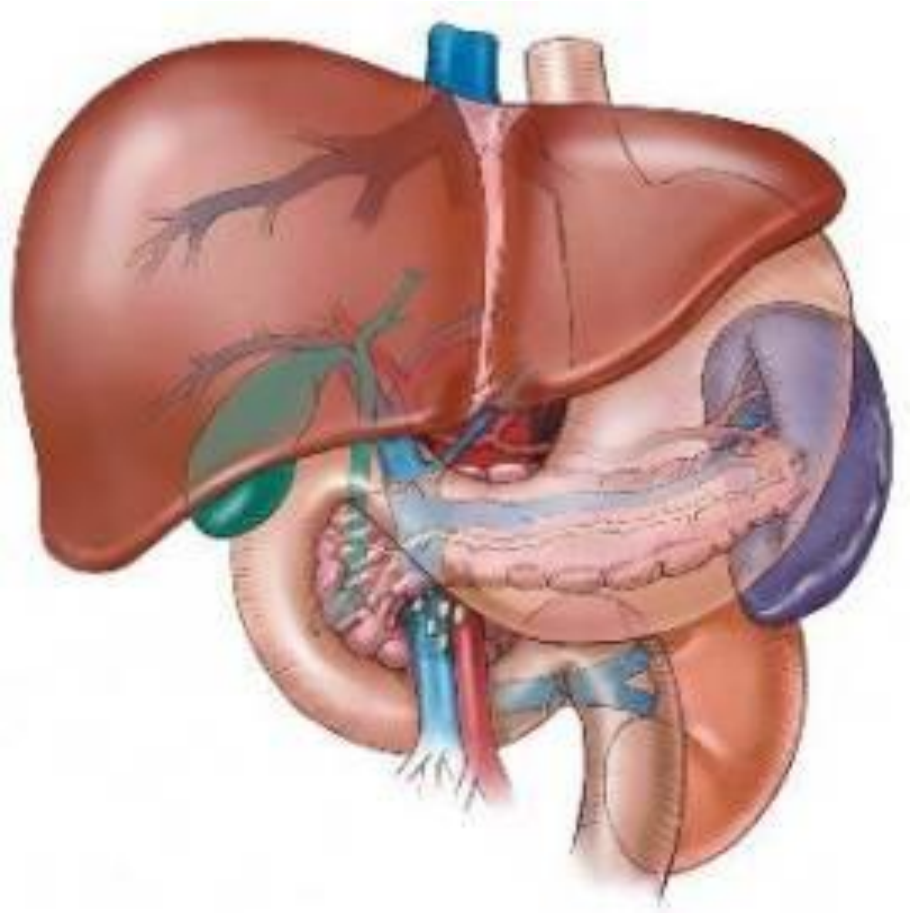
EPATOPATIE: CONOSCERLE PER PREVENIRLE, DIAGNOSTICARLE E CURARLE

Drssa **FRANCESCA DE FILIPPI** – Epatologia e Medicina Interna / Direzione Poliambulatorio e Day Surgery-
Centro Diagnostico Italiano

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

EPATOPATIE

conoscerle per prevenirle, diagnosticarle e curarle



Principali funzioni del fegato

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

Digestione → Secrezione della bile (metabolismo della bilirubina) (1l al giorno)

Metabolismo proteico → Produzione di proteine plasmatiche, quali albumina, globuline, fibrinogeno e protromnbina (non immunoglobuline), urea e acido urico

Metabolismo lipidico → Sintesi di acidi grassi e colesterolo, metabolismo degli steroidi

Metabolismo glucidico → Produzione di glicogeno da monosaccaridi (glicogenesi), sintesi di glucosio da altre sostanze (gluconeogenesi), demolizione di glicogeno in glucosio

Accumulo → Glicogeno, ferro, vitamine (A, D, E, K, B12)

Azione disintossicante → Metabolismo di sostanze estranee (farmaci) e di ormoni e loro inattivazione

Epatopatie: come diagnosticarle

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

esami di laboratorio per la funzionalità epatica

- transaminasi (AST, ALT), indici di colestasi (GammaGT, Fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata), PT-INR/PTT,

esami strumentali:

- ecografia
- TAC, RMN, ERCP.

Epatopatie: quali sono

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

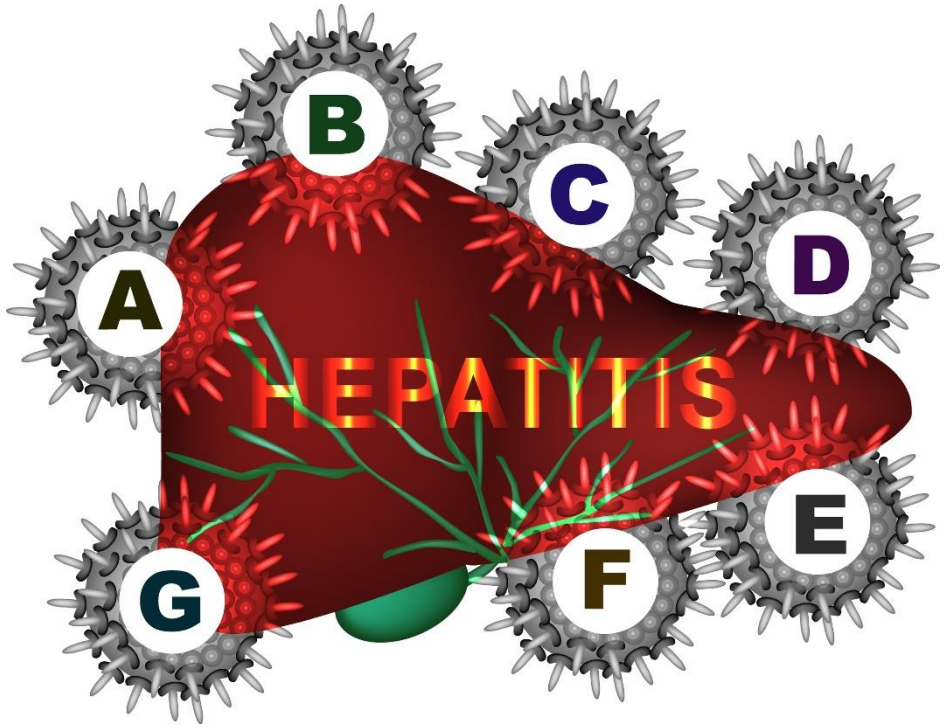
Epatite: infiammazione del fegato con alterazione della funzionalità epatica

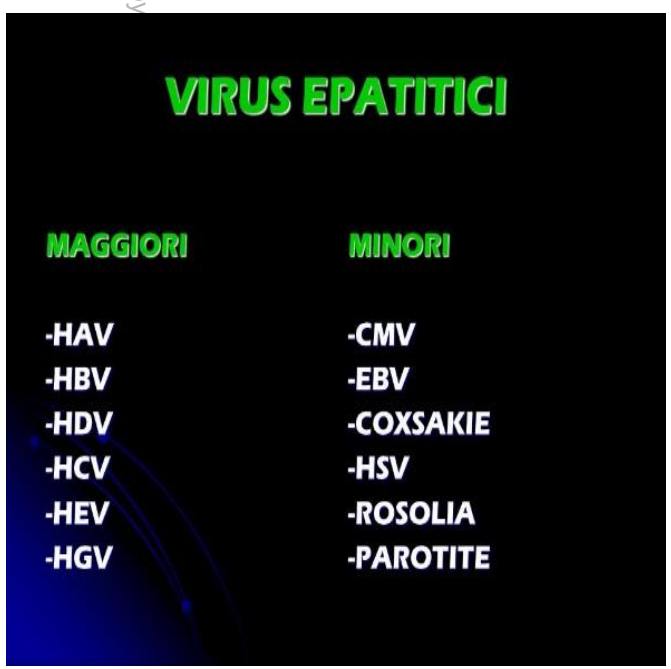
- **Epatite acuta**: ittero e/o ⇧transaminasi sieriche
- **Epatite cronica**: ⇧transaminasi > 6 mesi

Eziologia:

- VIRALI (virus maggiori e minori, batteri, protozoi, parassiti)
- METABOLICHE (ASH, NASH nella SM, NAFLD)
- AUTOIMMUNI
- DA FARMACI (DILI)
- TOSSICHE (agenti chimici, alcol, droghe, funghi)
- GENETICHE (EMOCROMATOSI, CELIACHIA, A1at)
- IDIOPATICHE (SCONOSCIUTA)

Le epatiti virali





Epatite A (HAV)

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

Virus ad RNA a trasmissione oro-fecale (alimenti)

Copyrights apply

- **Diagnosi**:

  IgM HAV ed IgG HAV

- **Prevenzione:**

  lavaggio e cottura cibi, igiene personale

- **Immunoprofilassi**:
  - passiva (**immunoglobuline** umane Ig specifiche : 0,02 ml/Kg) entro 14 giorni dall'inizio dei sintomi (efficacia dell'80% nei riceventi)
  - attiva (**vaccino anti-epatite A (Havrix)** virus inattivato con sole 2 dosi (12 mesi l'una dall'altra). Raccomandata ai viaggiatori in paesi ad elevata endemia, aree ad alta endemia (Africa, Asia, Bacino del Mediterraneo, Medio Oriente, Sud e Centro America), militari, tossicodipendenti attivi, lavoratori sanitari, soggetti in contatto con pazienti, in attesa di trapianto.

Epatite B (HBV) acuta

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

virus a DNA a doppio filamento appartenente alla famiglia degli hepadnavirus

Copyrights apply

Epidemiologia:

oltre 250 milioni di portatori di HBV nel mondo, di cui circa 600.000 muoiono ogni anno per malattia epatica correlata all'HBV.

Diagnosi di infezione acuta:

HBsAg e delle IgM anti-HBc , ipertransaminasemia.

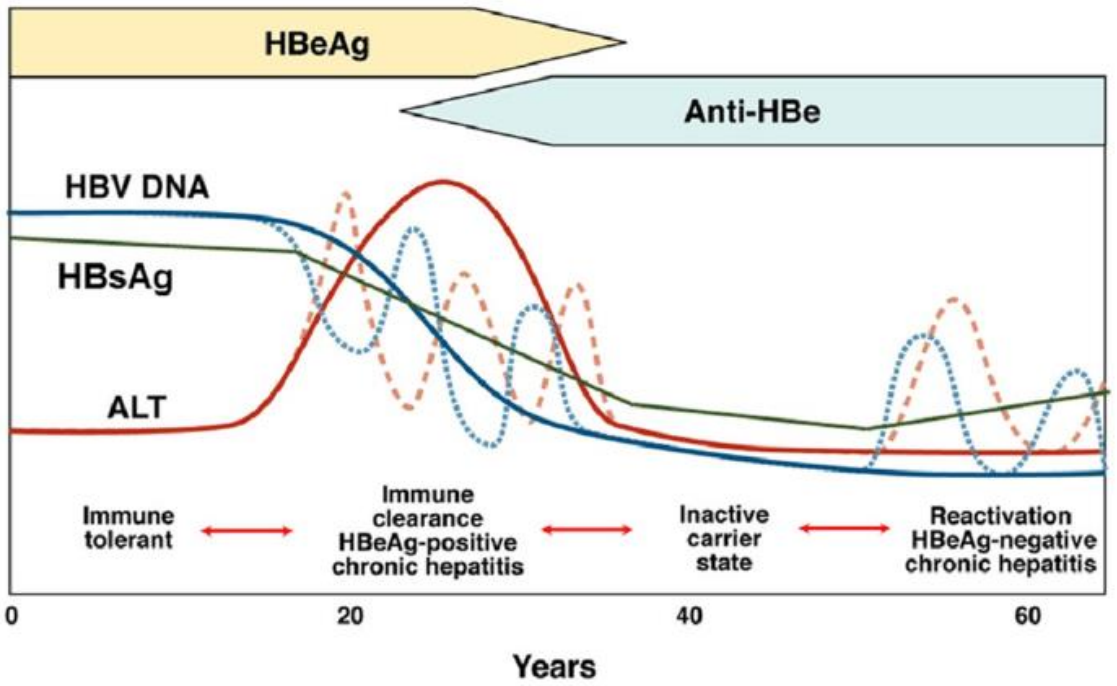
Trattamento:

pazienti con un decorso grave o prolungato (ad esempio, quelli che sviluppano una coagulopatia [rapporto internazionale normalizzato (INR) >1,5], quelli con ittero marcato [bilirubina >3 mg / dL] per più di quattro settimane dopo la presentazione) [3]. Trattiamo anche pazienti con insufficienza epatica acuta dovuta a HBV per ridurre la probabilità di reinfezione post-trapianto di fegato, nel caso in cui si renda necessario un trapianto di fegato

Per coloro che richiedono un trattamento, tenofovir o entecavir sono opzioni accettabili date in monoterapia. Il trattamento può essere interrotto dopo la conferma che il paziente ha eliminato l'HBsAg (due test consecutivi a quattro settimane di distanza).

Prevenzione:

l'immunoglobuline dell'epatite B e il vaccino contro l'epatite B devono essere somministrati a tutti i contatti domestici e sessuali che non sono noti per essere immuni.



Immunotolleranza (infezione acquisita nelle prime fasi della vita): HbeAg +; viremia elevata (≥ 10^7 UI/mL); transaminasi normali o minimamente +; senza necroinfiammazione (infezione cronica HbeAg+]
Immunoreattività (attivazione del sistema immunitari come nel caso di infezione contratta in età adulta): HbeAg+; viremia con livelli inferiori ; elevati livelli di transaminasi; evidenza istologica di epatite cronica [epatite cronica HbeAg+]
Portatore sano (sieroconversione HbeAg ad AntiHbe+; viremia nettamente ridotta (<2000 UI/mL o non rilevabile); transaminasi normali; diminuzione della necroinfiammazione/fibrosi. Spontaneamente o con terapia antivirale (analoghi nucleos(t)idici).
RIATTIVAZIONE spontanea, per perdita del controllo immunologico sulla replicazione virale, o per terapie immunosoppressive: epatite cronica AntiHbe+; viremia moderatamente elevata (>2000 UI/mL); transaminasi elevate o fluttuanti; evidenza istologica di necroinfiammazione/fibrosi epatica.

Epatite B (HBV) cronica

- **Diagnosi di infezione cronica:**
  - HBsAg , HBeAg oppure anti-HBe,
  - ipertransaminasemia,
  - HBV-DNA (> 20000UI/L om > 2000UI/L)
  - Ecografia e Fibroscan.
  - Esclusione di HCV, HDV, HIV infection

- **Trattamento:**

si basa sulla presenza o assenza di cirrosi, livelli di ALT e di HBV-DNA

Terapia HBV: linee guida AASLD, European Association for the Study of the Liver (EASL) e Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL).

Recommendations for initial treatment of chronic hepatitis B in nonpregnant adults

HBeAg	HBV DNA (PCR)	ALT	Treatment strategy
Patients without cirrhosis*			
+	>20,000 international units/mL	≤2 x ULN¶	Treatment is not recommended, because current treatment has low efficacy in inducing HBeAg seroconversion. Treatment may be considered in older patients (>40 years) and in those with family history of HCC.
			Patients should be monitored[Δ] and treatment considered if ALT becomes elevated >2 x ULN, liver biopsy shows moderate/severe inflammation or fibrosis[◇] (eg, METAVIR score ≥F2), and/or noninvasive testing suggests moderate/severe fibrosis.
+	>20,000 international units/mL	>2 x ULN¶	Observe for 3 to 6 months if compensated and treat if no spontaneous HBeAg loss.
			Immediate treatment if severe hepatitis flare (eg, icteric or clinical decompensation).
			ETV, TAF, TDF, or PegIFN alfa are preferred for initial therapy.[§¥]
			End-point of treatment – Seroconversion from HBeAg to anti-HBe.[‡]
			Duration of therapy:
			▪ PegIFN alfa: 48 weeks.
			▪ ETV, TAF, or TDF: Continue for at least 12 months after HBeAg seroconversion.
–	>2000 international units/mL	>2 x ULN¶ OR 1 to 2 x ULN¶ if liver biopsy shows moderate/severe necroinflammation or significant fibrosis[◇] (eg, METAVIR score ≥F2) or non-invasive testing shows significant fibrosis	ETV, TAF, TDF, or PegIFN alfa are preferred for initial therapy.[§¥]
			End-point of treatment – HBsAg loss.
			Duration of therapy:
			▪ PegIFN alfa: One year.
			▪ ETV, TAF, or TDF: Several years or indefinite.[†]
–	≤2000 international units/mL	≤ULN¶	Monitor and treat if HBV DNA and ALT increase as described above.
Patients with cirrhosis*			
+/–	Detectable	Any ALT	Compensated:
			▪ HBV DNA >2000 international units/mL – Treat with ETV, TAF, or TDF.[§¥] Treatment should be continued indefinitely.**
			▪ HBV DNA <2000 international units/mL – Consider treatment particularly if ALT elevated; close monitoring if treatment is not initiated.
			Decompensated:
			▪ Treat immediately, regardless of ALT or HBV DNA levels. ETV preferred.[§¥] TDF may be used with close monitoring of renal function. Refer for liver transplant.
+/–	Undetectable	Any ALT	Compensated: Observe, recheck HBV DNA during follow-up, evaluate for other causes of cirrhosis if HBV DNA remains undetectable.
			Decompensated: Refer for liver transplant, recheck HBV DNA during follow-up, evaluate for other causes of cirrhosis.

ALT: alanine aminotransferase; anti-HBe: antibody to hepatitis B e antigen; ETV: entecavir; HBeAg: Hepatitis B e antigen; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HBV: hepatitis B virus; HCC: hepatocellular carcinoma; PegIFN alfa: pegylated interferon alfa; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; ULN: upper limit of normal.

* Based upon findings on noninvasive testing or liver biopsy performed during the initial evaluation. Patients with advanced fibrosis determined by noninvasive methods should be evaluated using a second method, and if results are concordant, consider managing the same way as patients with cirrhosis.

¶ The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) recommends using an ALT >35 U/L for men and >25 U/L for women as the upper limit of normal (ULN) rather than local laboratory values.

Δ Refer to UpToDate topic on "Hepatitis B virus: Overview of management" for a discussion of monitoring.

◇ Refer to UpToDate topic on "Hepatitis B virus: Overview of management" for a discussion of indications for biopsy.

§ Adefovir, lamivudine, and telbivudine are not recommended due to a high rate of resistance after the first year and/or weak antiviral activity.

¥ Refer to UpToDate topic on "Hepatitis B virus: Overview of management" for a discussion of which agent to use.

‡ Up to 50% of patients who achieve HBeAg seroconversion can experience a virologic relapse after discontinuing treatment with oral agents. Thus, some providers prefer to treat until HBsAg-loss.

† For most patients, antiviral therapy should be continued indefinitely. However, treatment discontinuation may be considered in persons without cirrhosis who have demonstrated loss of HBsAg and in selected patients who have had undetectable serum HBV DNA for >3 years and agree to close monitoring after stopping treatment. Persons who stop antiviral therapy should be monitored every month for the first six months. Refer to the UpToDate topic on management of hepatitis B virus infection for a detailed discussion of the risks and benefits of stopping antiviral therapy in this setting.

** This includes HBeAg-positive adults with cirrhosis who seroconvert to anti-HBe on therapy.

References:

1. *Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018; 67:1560.*

UpToDate®

Prevenzione
HBV VACCINAZIONE

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

In Italia la vaccinazione anti-epatite B è obbligatoria (DL n 165 del 27/5/1991) per:

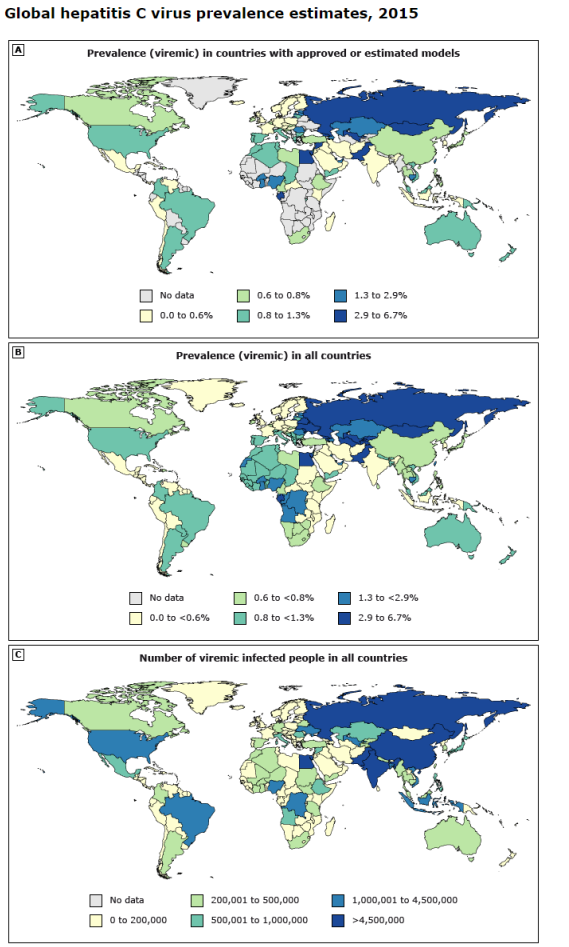
- Tutti i nuovi nati
- Tutti gli adolescenti nel corso del 12 anno di vita
- Conviventi di persone HBsAg positive
- E' obbligatorio screening per HBsAg di tutte le gravide nel corso del 3 trimestre di gravidanza.

Se la madre è positiva : ai nati si somministra 1 dose di vaccino + 1 dose di HBIG (immunoglobuline: 0,06 mL/Kg intramuscolo) ed in seguito 3 dosi di vaccino 1,2 e 11 mese di vita. Nei nati da madre HBsAg negativa : 3 dosi al 3, 5 11 mesi

Prevenzione HBV e HAV

- **Subito o entro 7 giorni dall'esposizione ai liquidi biologici si somministrano immunoglobuline ai soggetti non vaccinati, con vaccinazione in corso o ai non responder alla vaccinazione:**
- 0,06 mL/Kg
- Se non sono disponibili
- Provvedere subito all'esecuzione della vaccinazione

Epatite C (HCV)



2015 prevalence of HCV viremia in countries with approved or estimated models (A), prevalence of HCV viremia in all countries (B), and number of people with HCV viremia in all countries (C).

HCV: hepatitis C virus

Reproduced from: Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 3:161. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

UpToDate®

Prevalenza

circa 100 milioni di persone a livello globale sono state esposte all'HCV e 71 milioni di persone hanno un'infezione cronica da HCV (prevalenza dell'1%) (OMS nel 2015)

In Italia la prevalenza di infezione HCV attiva era dell'1,4% nella popolazione adulta.

Epatite C (HCV)

- Il virus dell'epatite C (HCV) è un membro della famiglia dei Flaviviridae; L'HCV è stato scoperto nel 1989: da allora sono state identificate 6 varianti virali (Genotipi).

  I 6 genotipi virali sono diversamente distribuiti nel mondo, con una prevalenza del tipo 1. In particolare la variante 1a è diffusa soprattutto nel Nord America, il genotipo 1b in Europa, il tipo 2 in estremo Oriente (Giappone, Taiwan), il tipo 3 in Asia centrale (soprattutto in India), quello 4 in Medio Oriente e in Africa, il genotipo 5 in Africa meridionale e il 6 in Asia sudorientale.

- può causare sia epatite acuta che quella cronica.

- Il processo acuto è auto-limitato, raramente causa insufficienza epatica e di solito porta a infezioni croniche. Il paziente è asintomatico e l'infezione cronica negli anni può portare a cirrosi e carcinoma epatocellulare e la necessità di trapianto di fegato.

- **Diagnosi:** antiHCV, HCV-RNA e genotipo virale

Epatite C (HCV): approccio clinico e terapia

- Valutazione dell'estensione della malattia epatica (grado di fibrosi).
- Valutazione dei fattori virali e dell'ospite : genotipo virale, storia di precedente trattamento antivirale, funzionalità renale e uso di farmaci.
- Identificazione delle manifestazioni extraepatiche di infezione cronica da HCV: crioglobulinemia, malattia renale associata a HCV, porfiria cutanea tarda e disturbi autoimmuni, coinfezioni con altri virus (HIV ed HBV)

Epatite C (HCV): terapia

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

- **Fino al 2010-11:** interferone pegilato (PegIFN) + ribavirina (RBV), che assicurava un tasso di SVR variabile dal 40% del genotipo 1 all'80% del genotipo 2, a fronte però di un'elevata incidenza di effetti collaterali invalidanti ed anche gravi.

- **Nel 2012-13,** l'avvento dei primi farmaci ad azione antivirale diretta (DAAs), gli inibitori della proteasi (IP) di HCV (boceprevir e telaprevir) da impiegare in associazione a PegIFN + RBV, ha permesso di elevare il tasso di SVR, limitatamente ai pazienti con infezione da genotipo 1, al 70-80%, ma sempre a fronte di un'elevata incidenza di effetti collaterali, per certi versi ancor più invalidanti e gravi.

- **Dal 2014** la disponibilità di IP di seconda generazione e di altre categorie di DAAs (inibitori della polimerasi virale e dell'NS5A: Sofosbuvir) ha permesso di aumentare invariabilmente a oltre il 90% i tassi di SVR praticamente in tutte le categorie di pazienti ed in tutte le fasce di età, abbreviando la durata del trattamento a sole 12 settimane

- reale "effetto collaterale" dei nuovi farmaci anti-HCV è rappresentato dal loro alto costo

Copyright's apply

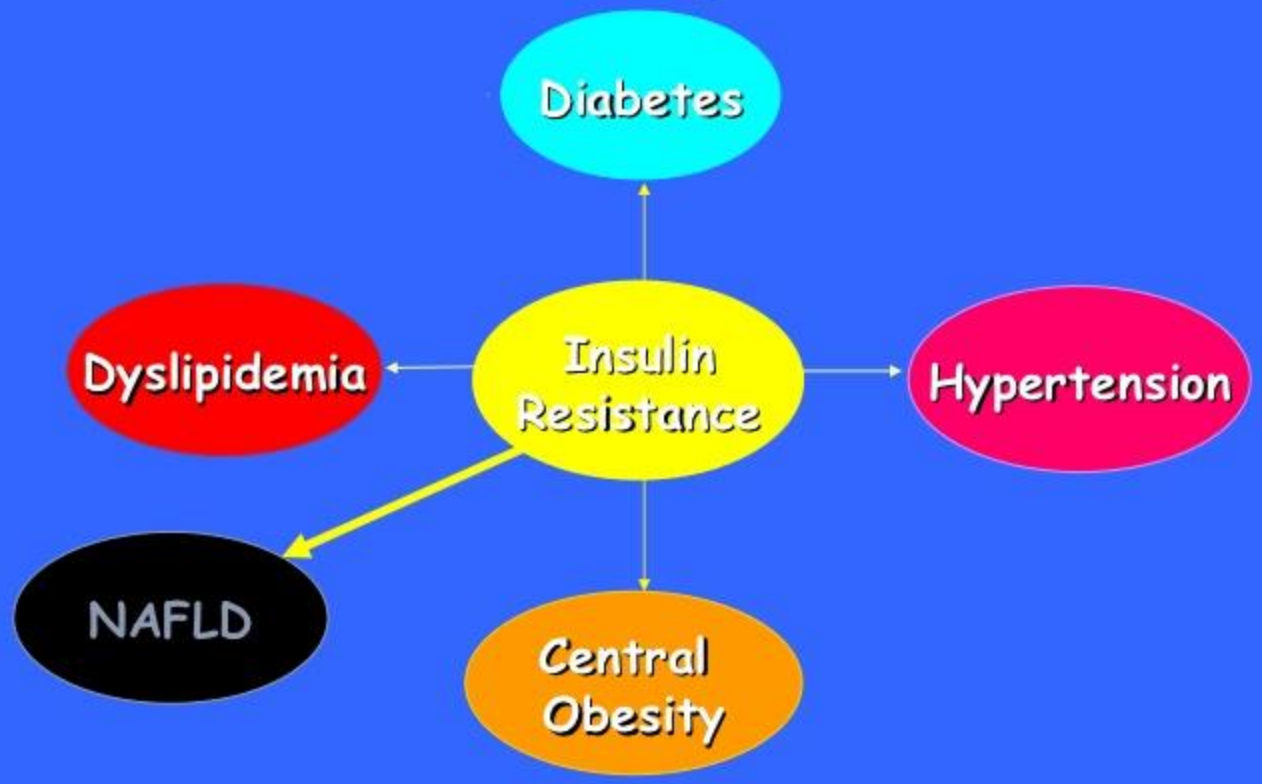
Epatite C (HCV): prevenzione

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

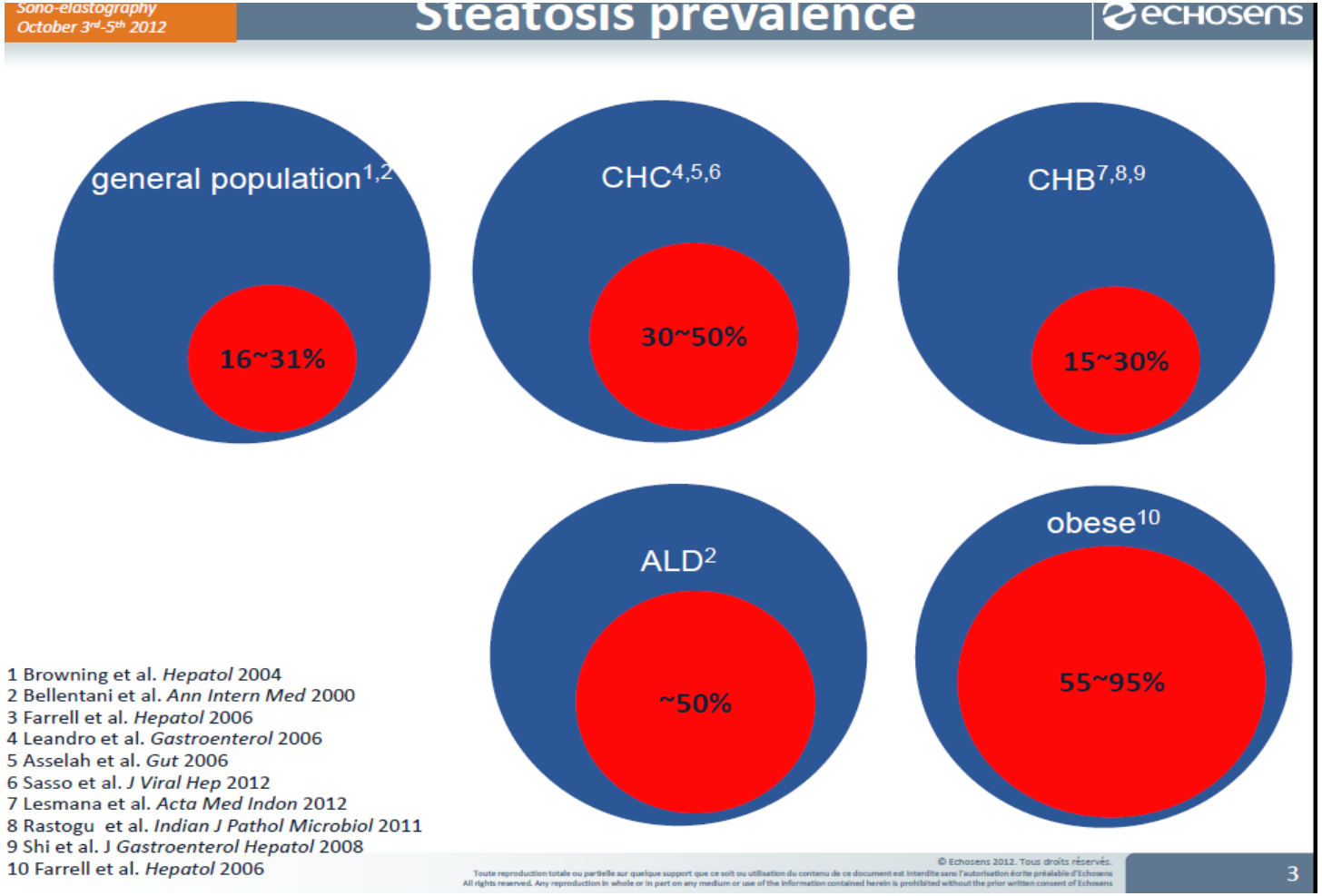
Screening nelle popolazioni a rischio:
sanitari, tossicodipendenti, dializzati, odontoiatri, emofilici.

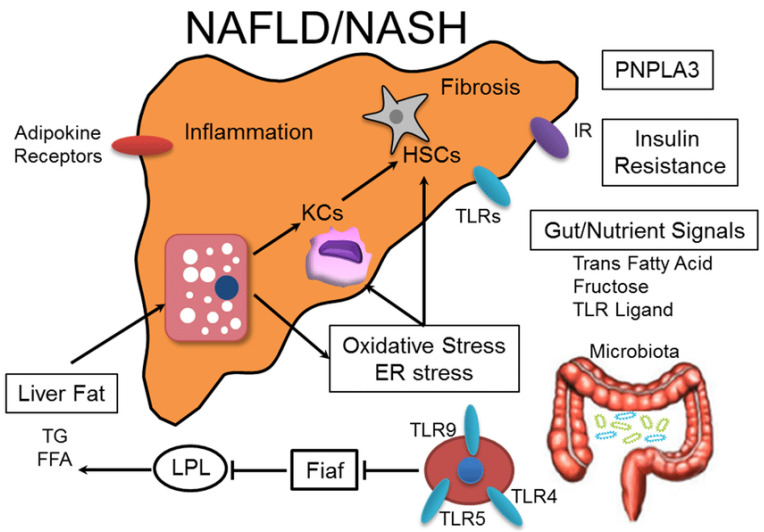
Screening nella popolazione generale perché il 45% degli individui con evidenza di infezione da HCV non ha riportato alcun rischio di esposizione noto

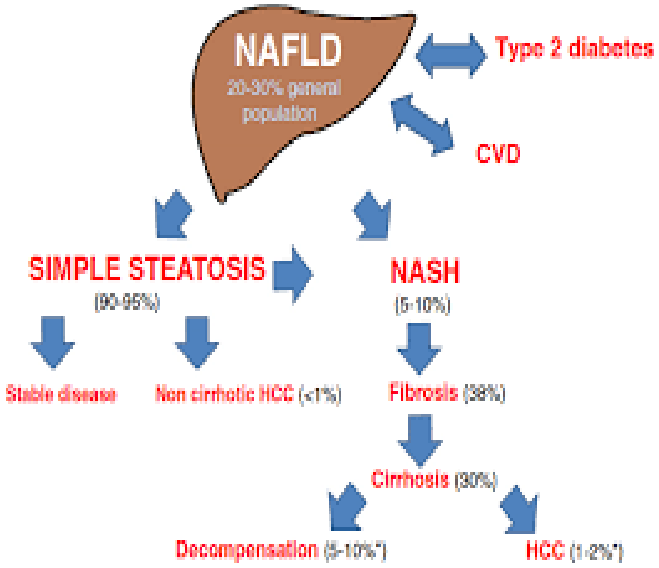
NAFLD as part of the Metabolic Syndrome



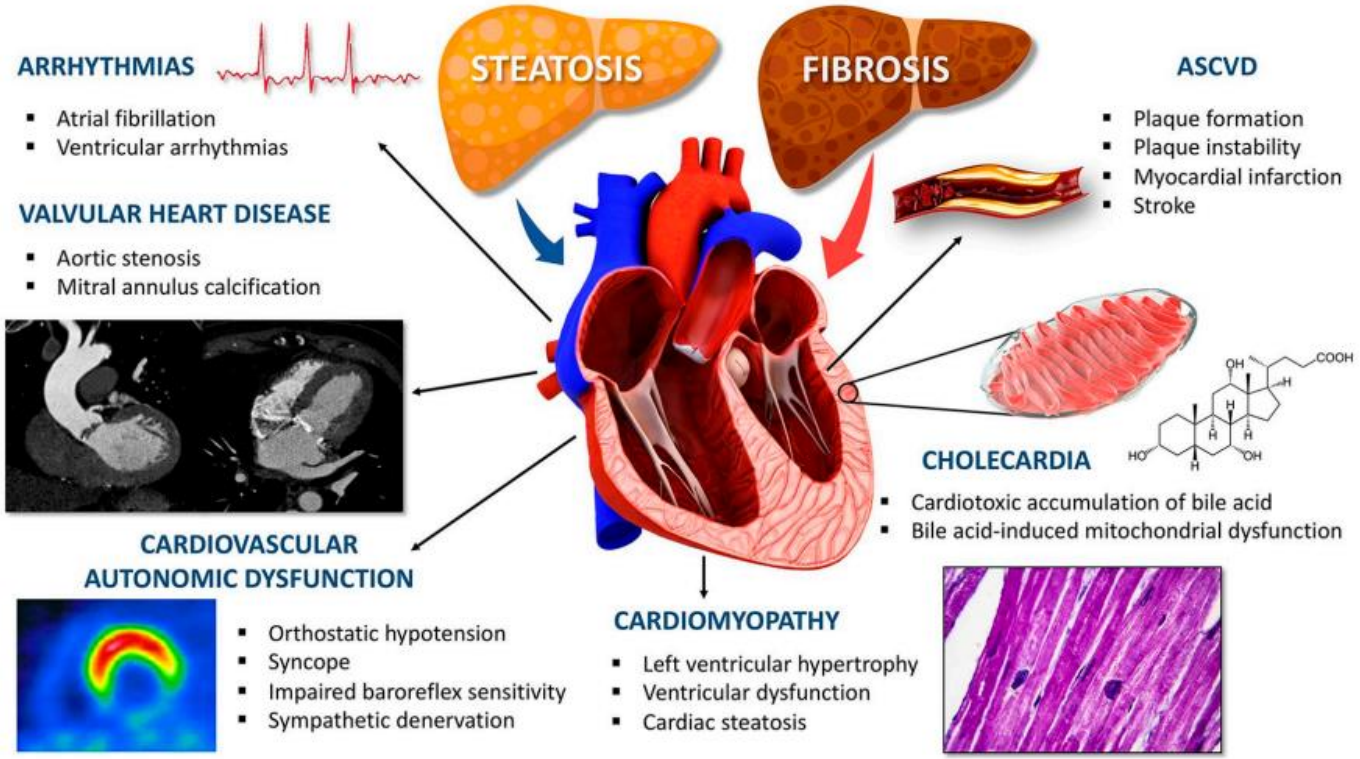
NAFLD


Sono-elastography
October 3rd-5th 2012
Steatosis prevalence
echosens
general population1,2
16~31%
CHC4,5,6
30~50%
CHB7,8,9
15~30%
ALD2
~50%
obese10
55~95%
1 Browning et al. Hepatol 2004
2 Bellentani et al. Ann Intern Med 2000
3 Farrell et al. Hepatol 2006
4 Leandro et al. Gastroenterol 2006
5 Asselah et al. Gut 2006
6 Sasso et al. J Viral Hep 2012
7 Lesmana et al. Acta Med Indon 2012
8 Rastogu et al. Indian J Pathol Microbiol 2011
9 Shi et al. J Gastroenterol Hepatol 2008
10 Farrell et al. Hepatol 2006
© Echosens 2012. Tous droits réservés.
Toute reproduction totale ou partielle sur quelque support que ce soit ou utilisation du contenu de ce document est interdite sans l'autorisation écrite préalable d'Echosens
All rights reserved. Any reproduction in whole or in part on any medium or use of the information contained herein is prohibited without the prior written consent of Echosens
3

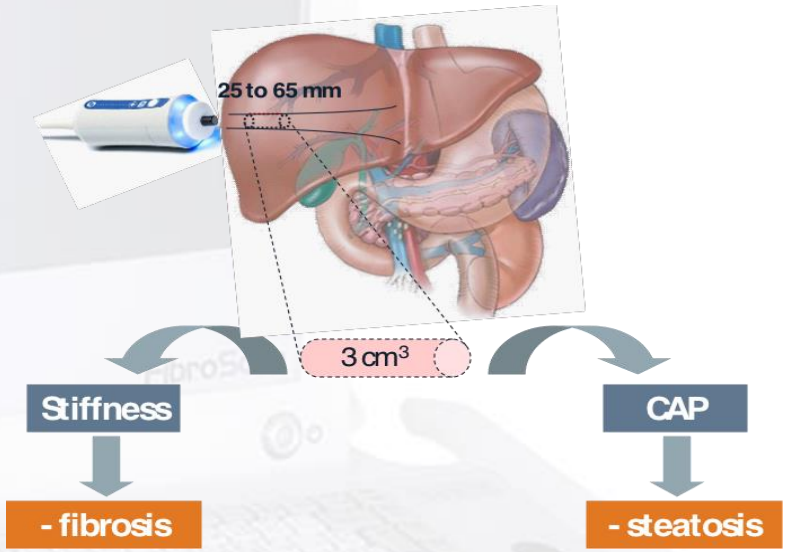

NAFLD/NASH
Fibrosis
PNPLA3
Adipokine Receptors
Inflammation
IR
Insulin Resistance
HSCs
KCs
TLRs
Gut/Nutrient Signals
Trans Fatty Acid
Fructose
TLR Ligand
Oxidative Stress
ER stress
Microbiota
Liver Fat
TG
FFA
LPL
Fiaf
TLR9
TLR4
TLR5


NAFLD
20-30% general population
Type 2 diabetes
CVD
SIMPLE STEATOSIS
(90-95%)
NASH
(5-10%)
Stable disease
Non cirrhotic HCC (<1%)
Fibrosis (38%)
Cirrhosis (30%)
Decompensation (5-10%*)
HCC (1-2%*)

NAFLD and CVD phenotypes



In un colpo, due misure



© Axsan srl 2011 Tutti diritti riservati. Include materiale ricevuto da EchoSens riprodotto con permesso

SINDROME METABOLICA: prevenzione

Screening nella popolazione generale (ecografia addome)

Screening nei soggetti a rischio (sovrappeso viscerale, ipertesi, diabetici) con ecografia addome, EE, Fibroscan, ECG

Cambiamenti dello stile di vita (dieta ed attività fisica)

STILE ID VITA nella NAFLD

Dieta

. Evitare alcolici
. Dieta ipolipidica-ipocalorica : calo ponderale del 5% a settimana fino al raggiungimento del peso forma

Attività motoria

. Aerobica e costante
. Ridurre il sovrappeso viscerale : circonferenza addominale <95 cm per gli uomini e < 80 cm per le donne

DIETA per NAFLD

Ridurre il colesterolo
Ridurre sostanze con alto indice glicemico
Aumentare i nutrienti con attività depurante:

- Fibre (integrale)
- Vitamine antiossidanti (vitamina C ed E)
- Omega3
- Steroli vegetali
- Silimarina/carciofo/cardo mariano

EPATITE AUTOIMMUNE

- L'epatite autoimmune (EA) è una rara patologia del fegato con una prevalenza di 15-25 casi per 100.000 abitanti. Prevalente per lo più nel sesso femminile
- Si possono distinguere due tipologie di EA: il tipo 1 e il tipo 2.
- Il tipo 1 è più comune ed è caratterizzato autoanticorpi antinucleo (ANA) e anti muscolo liscio (anti-SMA);
- il tipo 2 rappresenta il 10% di tutte le forme di EA, ha come elemento caratterizzante gli autoanticorpi anti-LKM1 ed è quasi esclusiva dell'età pediatrica.
- Può evolvere a cirrosi, insufficienza epatica e morte, in particolare se non riconosciuta e trattata precocemente.

Clinical feature	Points
ANA or SMA	
• ≥1:40	+1
• ANA or SMA ≥1:80 or LKM1 ≥1:40 or SLA-positive	+2
Serum IgG	
• >upper limit of normal	+1
• >1.1 times upper limit of normal	+2
Histologic findings	
• Compatible with AIH	+1
• Typical of AIH	+2
Hepatitis viral markers	
• Negative	+2
Aggregate score without treatment	
• Definite AIH	≥7
• Probable AIH	≥6

ANA=antinuclear antibody; SMA=smooth muscle antibody; LKM1=liver kidney microsomal antibody; SLA=soluble liver antigen antibody; IG=immunoglobulin.

Reproduced from Hennes EM, et al.[1]

EPATITE AUTOIMMUNE

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

Feature/parameter	Discriminator	Score
Antibodies (max 2 points) ANA or SMA+ ANA or SMA+ or LKM+ or SLA/LP+Come per altre patologie autoimmuni, il 75-80% dei pazienti affetti da EA sono di sesso femminile.	 ≥1:40 ≥1:80 ≥1:40 Any titre	(0–2 points total) +1 +2 +2 +2
IgG or γ-globulins level	>ULN >1.1x ULN	+1 +2
Liver histology (evidence of hepatitis is required)	Compatible with AIH Typical of AIH Atypical	+1 +2 0
Absence of viral hepatitis	No Yes	0 +2

ALTRE PATOLOGIE AUTOIMMUNI

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

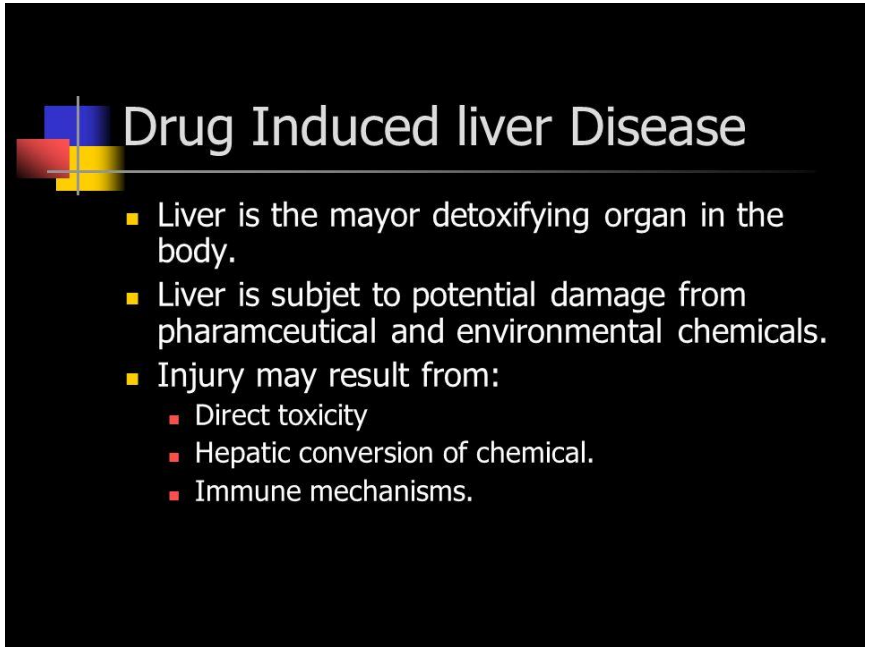
- Primary biliary cirrhosis
- Primary sclerosing cholangitis
- IgG4-associated cholangitis

Drug Induced Liver Injury (DILI): EASL Clinical Practice Guidelines

- Idiosyncratic (unpredicatble) DILI is onne of the most challenging liver disorders, beacuse of the myriad of drug used in clinical practice, herbs, dietary supplements. Is not dose-related

- Intrinsic (or direct) DILI : dose-related in individuklas exposed to drug

- Correlated to the chemical characteristics of drug (es: lipophilicity and biotransformation)



Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes

Jay H. Hoofnagle, M.D.and Einar S. Björnsson, M.D.

Table 3. Most Frequent Causes of Idiosyncratic Prescription Drug–Induced Liver Injury.*

Rank	Agent	Year of FDA Approval	No. (%)†	Major Phenotypes
1	Amoxicillin–clavulanate	1984	91 (10.1)	Cholestatic or mixed hepatitis
2	Isoniazid	1952	48 (5.3)	Acute hepatocellular hepatitis
3	Nitrofurantoin	1953	42 (4.7)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
4	TMP-SMZ	1973	31 (3.4)	Mixed hepatitis
5	Minocycline	1971	28 (3.1)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
6	Cefazolin	1973	20 (2.2)	Cholestatic hepatitis
7	Azithromycin	1991	18 (2.0)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
8	Ciprofloxacin	1987	16 (1.8)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
9	Levofloxacin	1996	13 (1.4)	Hepatocellular, mixed, or cholestatic hepatitis
10	Diclofenac	1988	12 (1.3)	Acute or chronic hepatocellular hepatitis
11	Phenytoin	1946	12 (1.3)	Hepatocellular or mixed hepatitis
12	Methyldopa	1962	11 (1.2)	Hepatocellular or mixed hepatitis
13	Azathioprine	1968	10 (1.1)	Cholestatic hepatitis

* Data are from Chalasani et al.[13] The listed agents are those most frequently implicated in a total of 1257 cases of drug-induced liver injury reported between 2004 and 2013; agents were classified as definite, highly likely, or probable causes (in 899 cases). Agents that ranked from 14th to 25th in frequency were hydralazine, lamotrigine, and mercaptopurine (9 cases each); atorvastatin and moxifloxacin (8 cases each); and allopurinol, amoxicillin, duloxetine, rosuvastatin, telithromycin, terbinafine, and valproic acid (7 cases each). FDA denotes Food and Drug Administration.

† The percentages have been calculated on the basis of a total of 899 cases of drug-induced liver injury.

N Engl J Med 2019; 381:264-273

Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes

Jay H. Hoofnagle, M.D.and Einar S. Björnsson, M.D.

Table 2. Phenotypes of Drug-Induced Liver Injury.*

Phenotype	Type of Liver Injury	Latency	Enzyme Pattern	Typical Agents	Comments
Acute hepatic necrosis	Direct	Days	Marked, abrupt ALT elevations; mild Alk P and bilirubin elevations	Acetaminophen, aspirin, niacin, "Ecstasy"	Often due to overdose
Enzyme elevations	Direct	Days to months	Mild-to-moderate ALT or Alk P elevations	Many agents	Usually transient and asymptomatic
Acute hepatitis	Idiosyncratic, indirect	Days to months	High ALT elevations, modest Alk P elevations	Isoniazid, diclofenac	High death rate
Cholestatic hepatitis	Idiosyncratic	Weeks to months	High Alk P elevations, modest ALT elevations	Amoxicillin–clavulanate, cefazolin	Pruritus, early and prominent
Mixed hepatitis	Idiosyncratic	Days to months	Moderate ALT and Alk P elevations	TMP-SMZ, phenytoin	Usually benign, self-limited
Chronic hepatitis	Idiosyncratic, indirect	Months to years	Moderate ALT elevations with bilirubin elevations	Diclofenac, nitrofurantoin, minocycline	Insidious onset; may require glucocorticoids
Bland cholestasis	Unknown, possibly idiosyncratic	Months	Moderate ALT elevations, mild Alk P elevations	Anabolic steroids, estrogens	Pruritus, prominent and prolonged
Acute fatty liver, lactic acidosis, and hepatic failure	Direct	Days to months	Lactic acidosis, modest ALT elevations, hepatic failure	Stavudine, linezolid, aspirin (Reye's syndrome)	Mitochondrial failure, pancreatitis
Nonalcoholic fatty liver	Indirect, direct	Months	Mild ALT and Alk P elevations	Glucocorticoids, tamoxifen, haloperidol	Asymptomatic; fatty liver seen on ultrasound
Sinusoidal obstruction syndrome	Direct	Weeks	Variable enzyme elevations	Cancer agents, busulfan, gemtuzumab	Hepatomegaly, weight gain, edema, ascites
Nodular regenerative hyperplasia	Direct	Years	Minimal ALT and Alk P elevations	Thioguanine, azathioprine, oxaliplatin	Noncirrhotic portal hypertension

* The phenotypes are listed very generally in order of frequency; there is some overlap between idiosyncratic and indirect forms of injury. Alk P denotes alkaline phosphatase, ALT alanine aminotransferase, and TMP-SMZ trimethoprim–sulfamethoxazole.

81:264-273

TAKE HOME MESSAGE

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO
CDI
LIFE FROM INSIDE

-**SCREENING** test diagnostici (virus, NAFLD nella sindrome metabolica)

-**COUNSELING PAZIENTI e CONVIVENTI**

-Igiene

-Vaccinazioni

CENTRODIAGNOSTICOITALIANO

CDI

LIFE FROM INSIDE

Grazie per l’attenzione