

I MARCATORI DELLE EPATOPATIE

Il **fegato** è l'organo nel quale si svolgono e sono regolate le **principali vie metaboliche**

- Sintesi e metabolizzazione di carboidrati, lipidi e proteine
- Clearance di cataboliti (es. bilirubina)
- Detossificazione da farmaci o attivazione dei pro-farmaci a farmaci



Patologie acute e croniche a carico del **fegato** si riflettono su tutto l'**organismo**, modificando sostanzialmente la concentrazione di un gran numero di analiti plasmatici

4 tipologie di marcatori vengono solitamente indagate per definire il profilo prevalente della patologia epatica

Tabella 9.1

Principali marcatori sierologici utili per l'esplorazione della fisiopatologia epatica

| | |
|-----------------------------|--|
| Marcatori di Citolisi | Alanina aminotrasferasi (ALT, GPT) |
| | Aspartato aminotrasferasi (AST, GOT) |
| | Gamma-glutamil-trasferasi (γ -GT) |
| | Lattato deidrogenasi (LDH) |
| Marcatori di Colestasi | Fosfatasi alcalina (AP) |
| | Gamma-glutamil-trasferasi (γ -GT) |
| | Bilirubina totale e frazionata |
| Marcatori di Protidosintesi | Albumina e altre siero proteine |
| | Pseudocolinesterasi |
| | Tempo di Quick |
| Marcatori di Coniugazione | Bilirubina totale e frazionata (coniugata e non coniugata) |

Marcatore di citolisi

- Servono per valutare lo stato di **integrità anatomica e funzionale** degli epatociti.
- L'**aumento della concentrazione sierica di enzimi** presenti nelle cellule epatiche consente di valutare lo **stato di permeabilità delle membrane cellulari** ed indica l'esistenza di un processo necrotico.

Marcatore di colestasi

- Si tratta di analiti la cui concentrazione plasmatica è funzione diretta delle alterazioni, quasi sempre ostruttive, della formazione della bile e del flusso biliare.

Marcatore di protidosintesi

- Servono per valutare le funzioni protidosintetiche degli epatociti.
- Consentono di **valutare quantitativamente l'attività del parenchima epatico**, ricavando informazioni sul numero di epatociti ancora funzionanti dopo eventi necrotici o lesivi.

Marcatore di coniugazione

- Comprende il dosaggio della bilirubina.
- Serve ad indagare diverse attività funzionali delle cellule epatiche, es: capacità di captazione e coniugazione epatica e capacità escretoria.

Per avere un quadro quanto più possibile preciso della funzionalità epatica e della patologia responsabile di una sua alterazione è quasi sempre necessario che più tipi di marcatori vengano valutati

Marcatori di citolisi

- AMINOTRASFERASI O **TRANSAMINASI**
- (**ALT**, alanina-aminotrasferasi e **AST**, aspartato-aminotrasferasi)
- GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (**γ -GT**)
- Lattico-deidrogenasi (**LDH**)

AST e ALT

- AST: abbondante nel fegato, cuore, muscolo scheletrico e rene
- ALT: **presente soprattutto nel fegato** e nel rene; in minor quantità nel cuore e nel muscolo scheletrico



Un aumento di ALT è indice più specifico di danno epatico, un aumento di AST può dipendere anche da patologie non epatiche

Negli adulti, i livelli di ALT e AST sono molto più alti nei maschi che nelle femmine e gli intervalli di riferimento variano anche con l'età; tuttavia, i limiti di riferimento nel range di età compresa fra i 25 e i 60 anni (range che include la maggior parte dei soggetti con patologie epatiche) variano poco quindi non viene fatta un'ulteriore stratificazione

Tabella 9.4**Modificazione delle concentrazioni di transaminasi in patologie epatiche ed extra-epatiche**

| Enzima | Valori di riferimento | Modificazioni in patologie epatiche | Modificazioni in patologie extra-epatiche |
|---------------------------------|--|---|--|
| Aspartato aminotrasferasi (AST) | 10-45 UI/l maschi 5-30 UI/l femmine | <i>Aumento sostenuto:</i> epatite virale e necrosi epatica su base tossica. <i>Aumento moderato:</i> cirrosi epatica, ittero colestatico, metastasi epatiche, | Aumenti fisiologici in epoca neonatale <i>Altre cause:</i> mononucleosi infettiva, emolisi, malattie muscolari ed infarto del miocardio, danno muscolare (incremento significativo correlato al grado di aumento di CK) |
| Alanina aminotrasferasi (ALT) | 10-45 UI/l maschi 5-30 UI/l femmine | <i>Incremento sostenuto:</i> epatiti acute (sia su base virale che tossica) <u>aumenta nel siero molto più rapidamente della AST.</u> <i>Aumento moderato:</i> cirrosi epatica, ittero colestatico | Stasi da insufficienza cardiaca Mononucleosi infettiva |
| Rapporto AST/ALT | 0,7-1,4 | Nelle epatopatie i livelli di ALT sono più elevati rispetto a di quelli di AST; Nell'epatite alcolica il rapporto si può invertire | |

Valore decisionale per diagnosi di **EPATITE ACUTA:** ALT 300 UI/L
AST 200 UI/L

ALS e ALT > 3000 UI/L: **necrosi massiva del parenchima epatico** a seguito di: **ischemia** o **sostanze tossiche** (es. epatotossine dal fungo *Amanita phalloides*) o **farmaci** (es. paracetamolo a dosi eccessive)

Un **DANNO EPATICO CRONICO** mostra in genere una elevazione persistente di ALT

- In generale, **nella maggioranza delle epatopatie i livelli plasmatici di ALT sono più elevati di quelli di AST.**
- Unica **eccezione: EPATITE ALCOLICA**, in cui $AST > ALT$.
- Ciò è legato al fatto che negli alcolisti c'è carenza di vitamina B6 (piridossina)*, cofattore per entrambi gli enzimi ALT e AST; ALT dipende maggiormente dal cofattore, pertanto un suo aumento potrebbe essere meno apprezzabile per la mancanza del cofattore.

* Negli alcolisti vi è una riduzione dell'assorbimento di vitamina B6 e l'acetaldeide derivata dal metabolismo dell'alcol ne altera il metabolismo a livello del fegato

DIAGNOSI DI EPATOPATIA ALCOLICA: $AST/ALT > 2$

GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (γ -GT)

- E' un **enzima di membrana**, presente nel tubulo renale prossimale, nel fegato, nel pancreas, nel cuore e nell'intestino.
- Il suo aumento nel sangue riflette:
 - **Aumento di rilascio** dalle cellule, per necrosi
 - **Aumento** della **produzione** intracellulare dell'enzima (una piccola parte dell'enzima viene normalmente perduta in circolo)
 - **L'enzima presente nel sangue deriva principalmente dal fegato**
 - I valori di riferimento sono stabiliti diversamente per uomini e donne; per i maschi c'è un'ulteriore stratificazione per le diverse fasce di età.