

LATTICO DEIDROGENASI (LDH)

- Enzima che catalizza la conversione del piruvato a lattato
- E' presente in tutte le cellule; non è legato ad organelli subcellulari
- Ci sono **5 isoforme** preferenzialmente espresse in specifici tessuti perciò un aumento di una specifica forma nel siero dà un'indicazione del tessuto di provenienza

Tabella 7.19

**Isoenzimi della lattico deidrogenasi:
concentrazione % nei diversi tessuti**

Isoenzima	LD1	LD2	LD3	LD4	LD5
Monomeri	HHHH	HHHM	HHMM	HMMM	MMMM
Siero	25	35	20	15	5
RBC	40	35	15	10	0
Miocardio	45	40	10	5	0
Muscolo	0	0	10	30	60
Fegato	0	5	10	15	70
Polmone	10	15	40	30	5
Rene	35	30	25	20	0

- E' un tetramero formato da 4 catene polipeptidiche di due tipi, H o M
- La sua ubiquitarietà la rende poco specifica come biomarcatore
- Tuttavia...nelle **epatiti tossiche e virali aumenta isoforma LD5**

Marcatori di colestasi

- FOSFATASI ALCALINA (**ALP**)
- GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (**γ -GT**)
- **BILIRUBINA** (è anche marcatore di **CONIUGAZIONE**)

COLESTASI

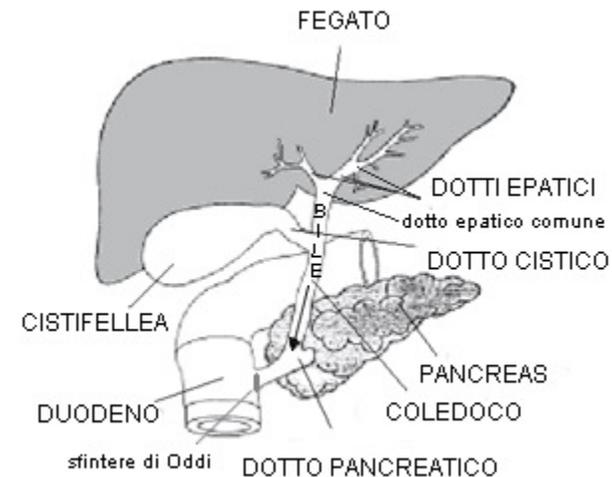
- La colestasi è un accumulo di bile nelle cellule epatiche e nei dotti biliari provocato da un'interferenza con il flusso biliare che si può verificare dovunque, dalla membrana baso-laterale dell'epatocita fino allo sbocco del coledoco nel duodeno.

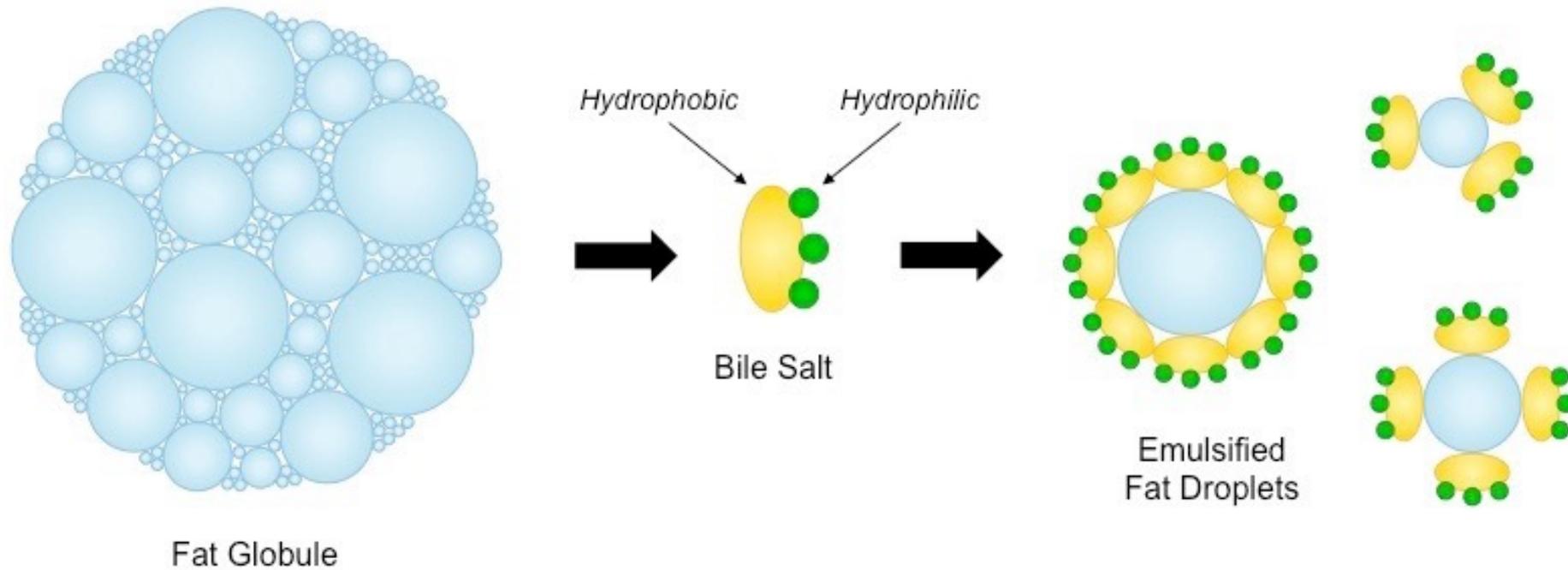
Manifestazioni cliniche:

Ittero, per iperbilirubinemia prevalentemente coniugata, quindi le urine si presentano di color marsala e le feci ipocoliche (o ipocromiche).

Steatorrea, per il malassorbimento dei lipidi per carenza di sali biliari nel duodeno

Sindrome emorragica da carenza di vitamina K od altre manifestazioni cliniche della carenza delle vitamine liposolubili etc.





La bile è un liquido acquoso che contiene sali biliari e pigmenti (bilirubina); è prodotta dal fegato e rilasciata dalla cistifellea.

Le molecole di sali biliari hanno sia una superficie idrofobica che una superficie idrofila.

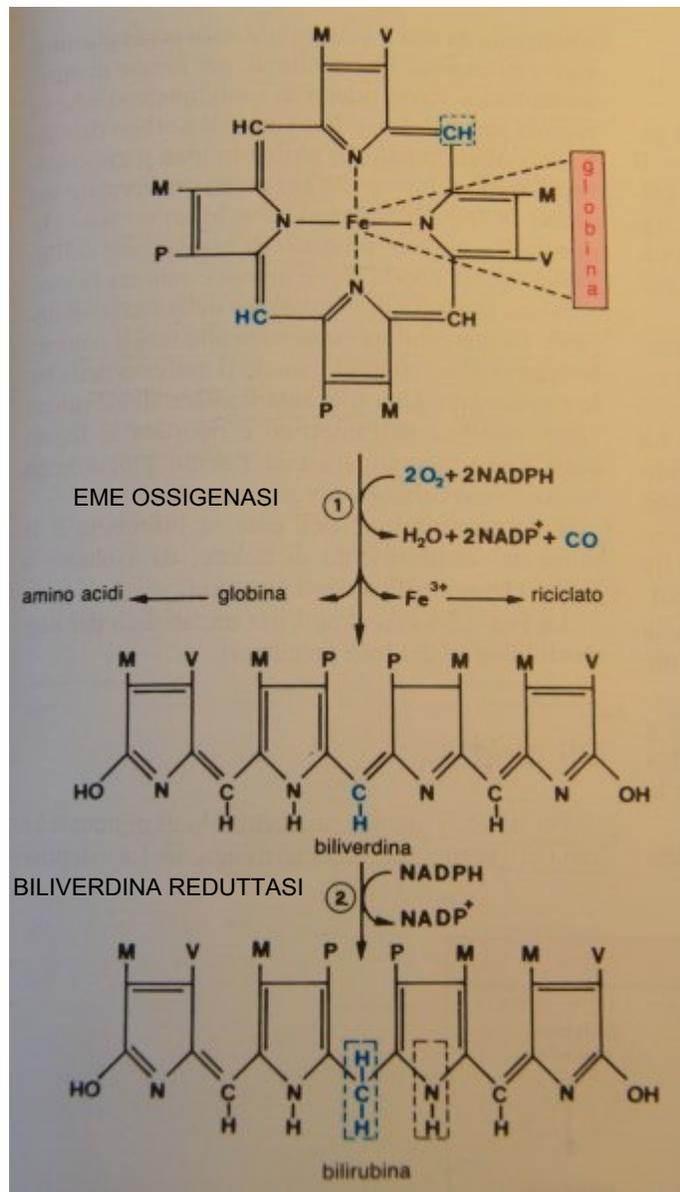
L'estremità idrofobica interagisce con il lipide, mentre l'estremità idrofila è rivolta verso l'esterno e impedisce ai lipidi di coalescere.

Ciò suddivide la globulina lipidica in piccole goccioline (emulsificazione), aumentando la superficie totale disponibile per l'attività enzimatica.

BILIRUBINA

- E' un prodotto del catabolismo dell'eme. Molto poco idrosolubile.
- Nel plasma è veicolata dall'albumina e in questa forma prende il nome di **bilirubina non coniugata o indiretta**.
- Nella forma non coniugata la bilirubina viene captata dagli epatociti e nel loro interno coniugata e resa solubile (**bilirubina coniugata o diretta**). In questa forma viene secreta nella bile e con essa raggiunge l'intestino tenue.
- Se concentrata in circolo è responsabile del colore giallastro dei tessuti, tipico dell'ittero

MILZA

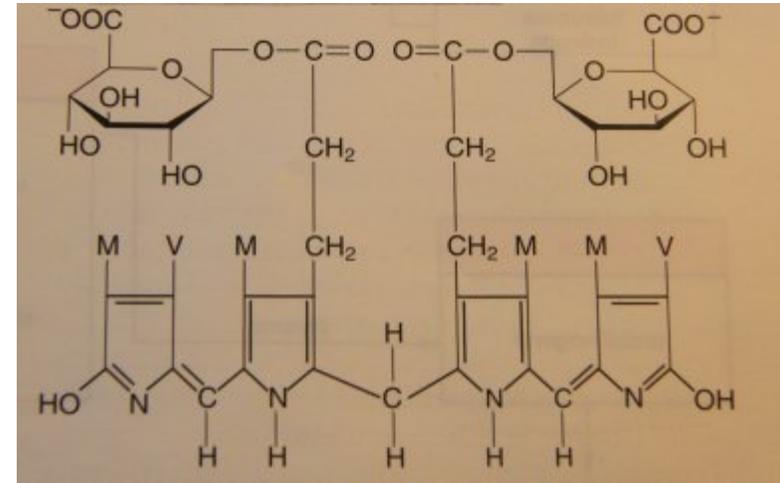


Formazione della bilirubina

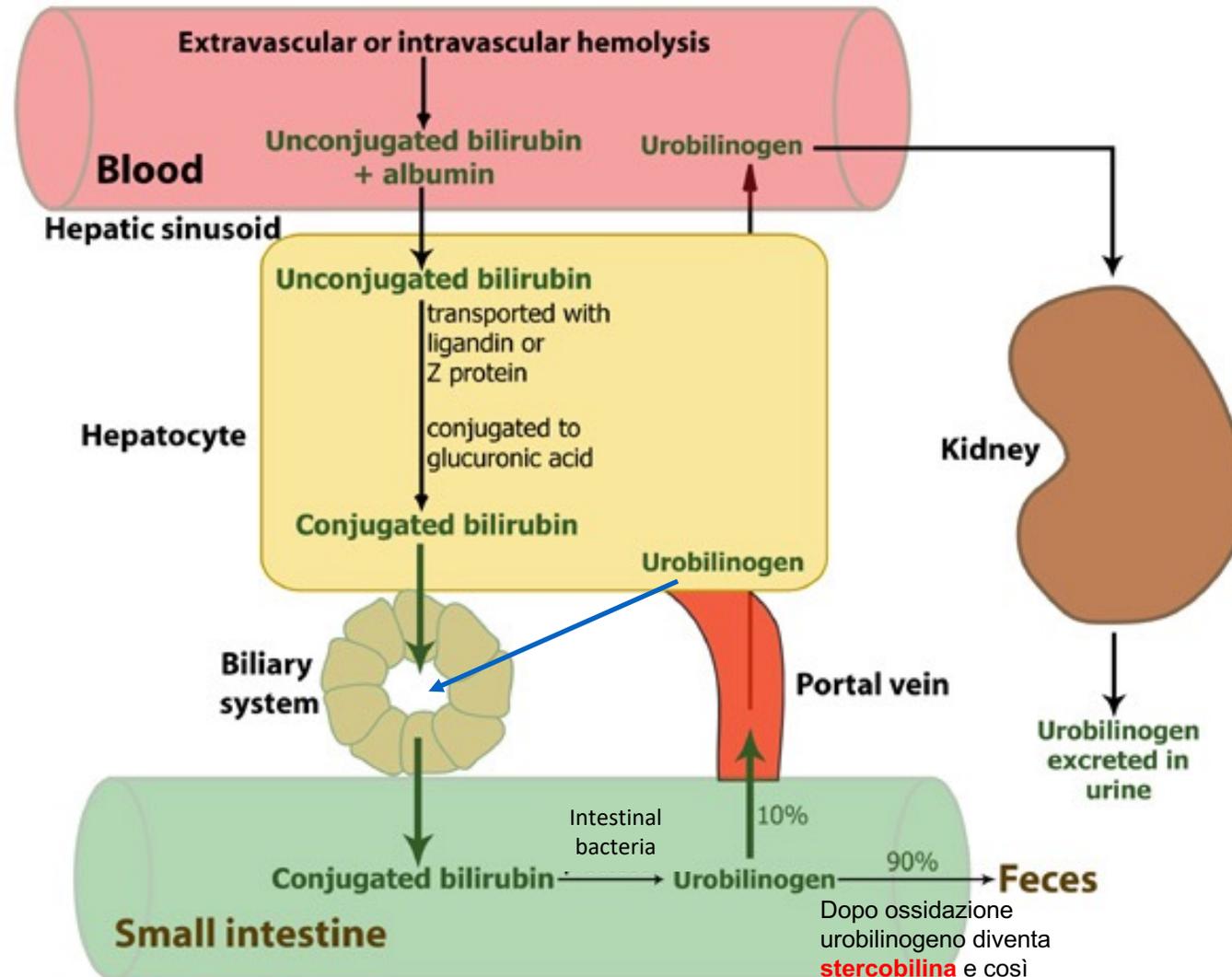
glucoroniltrasferasi



FEGATO

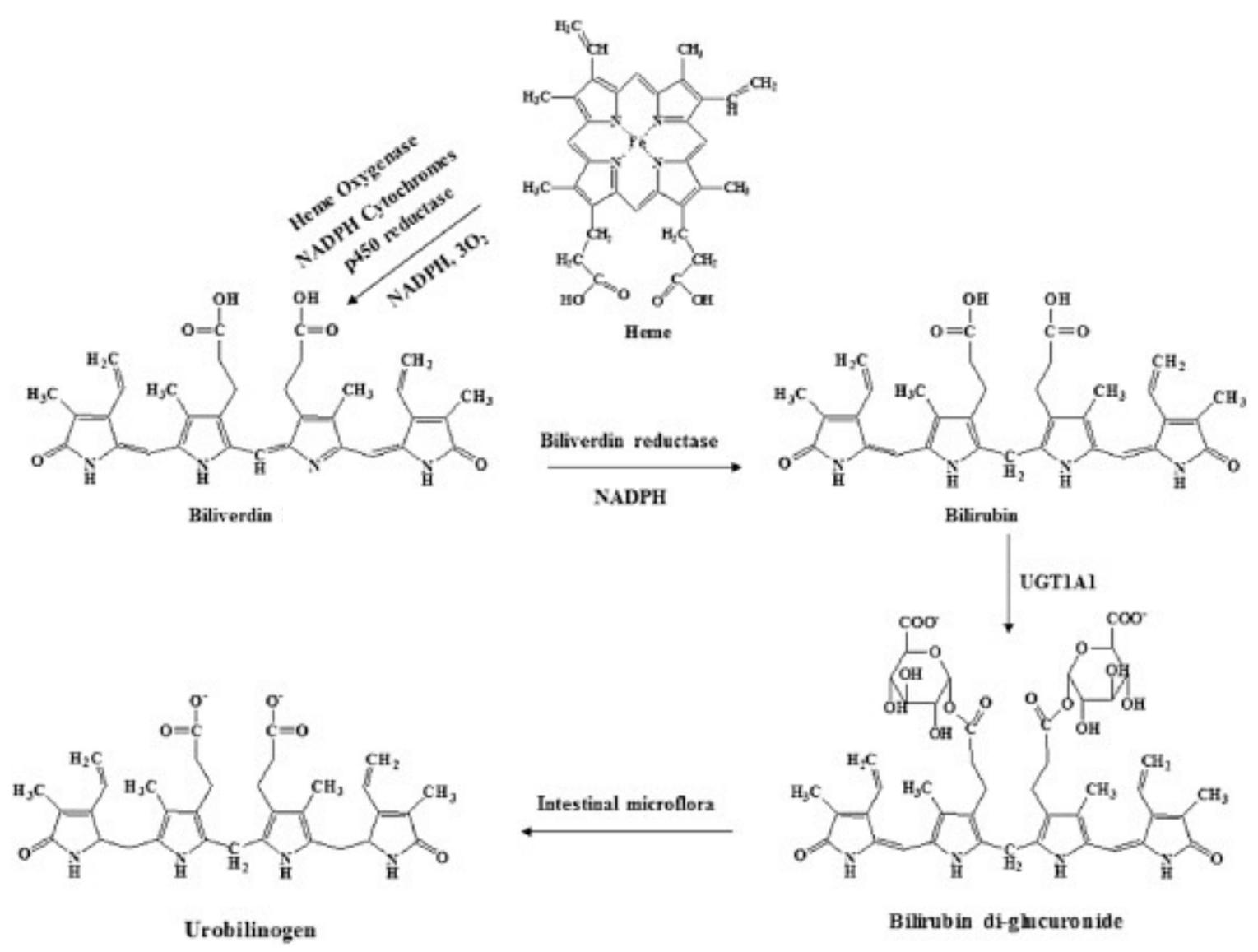


Bilirubina – di – glucuronide



Dopo ossidazione urobilinogeno diventa **stercobilina** e così viene escreta con le feci

Normalmente è in concentrazione molto bassa l'urobilinogeno nelle urine. L'esposizione alla luce e a pH acido converte l'urobilinogeno in **urobilina**



NELL'INTESTINO LA BILIRUBINA SI TRASFORMA IN UROBILINOGENO (convertito poi in STERCOBILINA) CHE VIENE IN GRAN PARTE ELIMINATO CON LE FECI (DONDE IL COLORE SCURO DELLE FECI) E IN MINIMA PARTE CON LE URINE (DONDE IL COLORITO VARIABILE DELLE URINE, TANTO PIU' "SCURE" QUANTO MAGGIORE E' IL LORO CONTENUTO DI UROBILINOGENO).



Variazione del colore delle urine: a sinistra urine di colore normale al centro urine di colore rosso-marrone, da massiva ematuria, a destra urine di colore rosso arancio da aumentata concentrazione di pigmenti biliari.

- La concentrazione di bilirubina è alta nel sangue a seguito di: aumentata produzione, diminuita coniugazione, diminuita escrezione dal fegato per blocco dei dotti biliari.
- Nei casi di **aumentata produzione o di diminuita coniugazione**, si troverà elevata la bilirubina non coniugata. **Iperbilirubinemia non coniugata** si verifica in: 1) eritroblastosi fetale; 2) grave emolisi; 3) assenza di glucoroniltrasferasi; 4) malattie epatocellulari (cirrosi e epatite).
- **Iperbilirubinemia coniugata** è causata **da ostruzione dei dotti biliari** per calcoli biliario tumori, malattie epatocellulari (cirrosi e epatite).

IN CASO DI GRAVE EMOLISI

PIU' BILIRUBINA = MAGGIOR LAVORO PER GLI EPATOCITI =
MAGGIORE ELIMINAZIONE DI BILIRUBINA, BILINOGENI,
BILINE = MAGGIOR QUANTITA' DI UROBILINOGENO
NELLE URINE (URINE IPERCROMICHE).

SE LA QUANTITA' DI BILIRUBINA PRODOTTA DALL'EMOLISI
ECCEDE LE CAPACITA' DI GESTIRLA DA PARTE DEL
FEGATO, LA CONCENTRAZIONE DELLA BILIRUBINA
NON CONIUGATA (INDIRETTA) NEL SANGUE
AUMENTA: COLORAZIONE GIALLA CUTE, MUCOSE,
CONGIUNTIVE = ITTERO.



SE L'ENZIMA CHE CONIUGA LA BILIRUBINA NEGLI EPATOCITI (glucoroniltrasferasi) E' DIFETTIVO = **IPERBILIRUBINEMIA NON CONIUGATA = SINDROME DI GILBERT** (malattia genetica autosomica dominante).

SE GLI **EPATOCITI SONO DANNEGGIATI, AUMENTANO SIA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA CHE QUELLA CONIUGATA** (**CIRROSI** ed **EPATITE**-cellule del fegato non riescono a gestire captazione, coniugazione ed escrezione della bilirubina).

SE LE **VIE BILIARI SONO "CHIUSE"** (INFEZIONI, CALCOLI, TUMORI), **AUMENTA LA BILIRUBINA CONIUGATA.**

L'ittero può essere classificato a seconda della zona colpita:
preepatico (aumento della produzione di bilirubina); epatico (disfunzione del fegato); postepatico (ostruzione dei dotti)

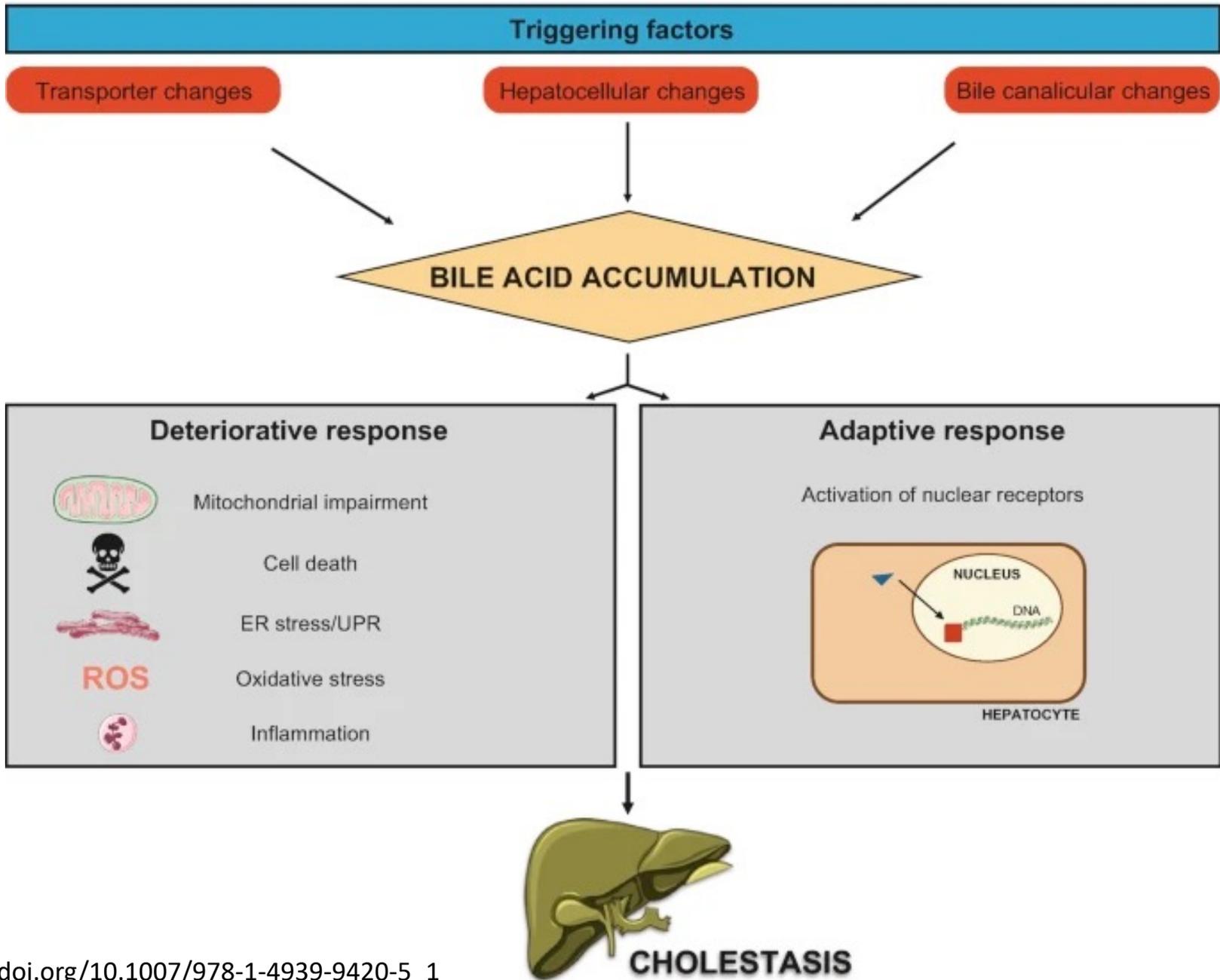
Alti livelli di bilirubina possono essere causati anche dagli effetti di numerosi farmaci che possono agire:

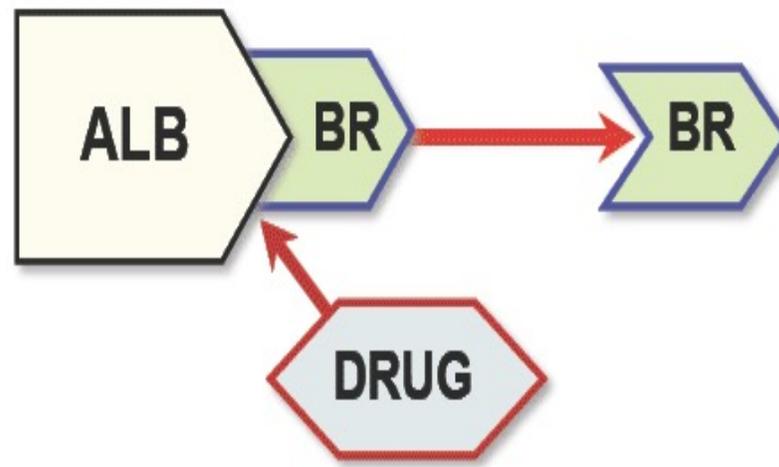
- 1) causando emolisi con meccanismo autoimmune*
- 2) causando colestasi°

*Cefalosporine, il levodopa, il metildopa, la penicillina e i suoi derivati, la chinidina e alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei.

° Estrogeni, tolbutamide, amoxicillina ed eritromicina, anti-depressivi triciclici

COLESTASI DA FARMACI





Alcuni farmaci sono in grado di competere con la bilirubina per il legame all'albumina. Il complesso albumina-bilirubina non è in grado di passare la barriera ematoencefalica. Se, invece, la bilirubina non è associata all'albumina, essa è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica ed esercitare la sua azione neurotossica.

La presenza di bilirubina libera circolante provoca **conseguenze patologiche** a livello del **TRONCO** dell'**ENCEFALO** e del **RENE** (per l'interferenza con il metabolismo idroelettrolitico: altera lo scambio Na^+/H^+).

Come si misura la bilirubina

- Utilizzando dei test colorimetrici che misurano la **bilirubina totale** e quella **coniugata**.
- La bilirubina totale reagisce direttamente con un diazocomposto e dà origine ad una variazione colorimetrica, che viene letta a 552 nm, funzione della concentrazione di bilirubina.
- Un procedimento simile si usa per misurare la bilirubina coniugata.
- La bilirubina non coniugata viene misurata per sottrazione della bilirubina coniugata da quella totale.
- **Bilirubina totale: 0.3-1.2 mg/dl**
- **Bilirubina coniugata: < 0.2 mg/dl**

FOSFATASI ALCALINA (ALP)

- Idrolasi di membrana, è coinvolta nei meccanismi di trasporto trans-membrana.
- Presente in tutte le cellule in fase di proliferazione o con attivo metabolismo: epatociti, cells dell'epitelio delle vie biliari, cells intestinali, della placenta, osteoblasti, granulociti. **Poco specifica come marcatore di patologia epatica.**

IN PRESENZA DI COLESTASI SI HA UN AUMENTO DELLA SINTESI EPATOCITARIA DI ALP MA ANCHE UN AUMENTATO RILASCIO PER L'EFFETTO DETERGENTE DEI SALI BILIARI CHE FACILITANO IL SUO DISTACCO DALLE MEMBRANE CELLULARI

GAMMA-GLUTAMIL-TRANSPEPTIDASI (γ -GT)

- Aumenta nel siero dei pazienti affetti da sindromi ostruttive delle vie biliari

Marcatore di protidosintesi

- ALBUMINA
- TEMPO DI PROTROMBINA (PT) o TEMPO DI QUICK
- TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE (PTT)

ALBUMINA

E' la proteina plasmatica prodotta in maggior quantità dal fegato.

Nell'adulto: 4.5-5.4 g/dl

Un **AUMENTO** della concentrazione è per lo più legato ad **EMOCONCENTRAZIONE** da disidratazione.

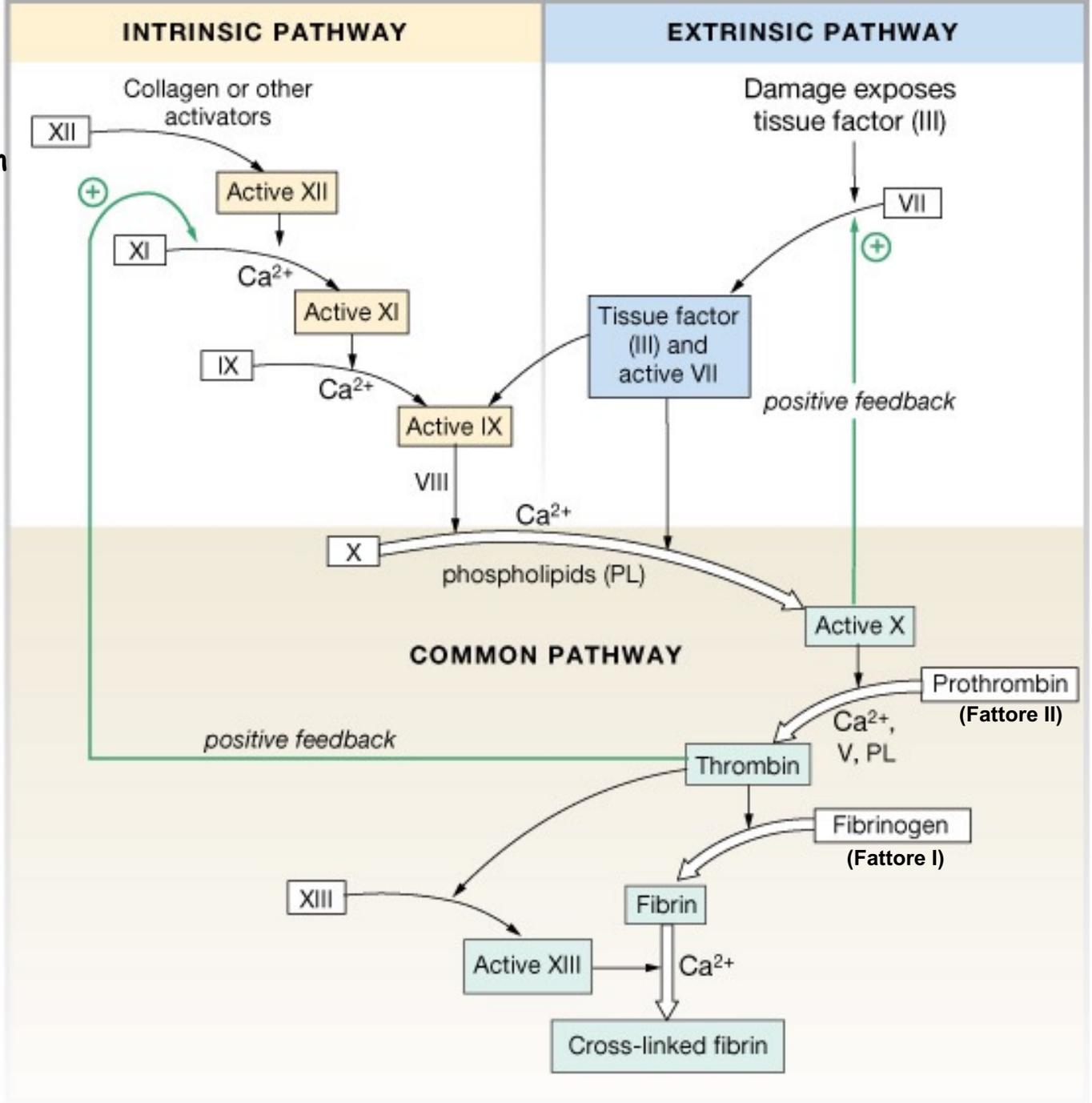
- **CALO** della concentrazione
 - In caso di epatopatie croniche (i.e. epatite cronica e cirrosi)
 - Aumentata escrezione (i.e. sindrome nefrosica)
 - Diminuita sintesi per mancanza di aa (da malassorbimento)
- **NON CALA** in caso di epatite acuta poiché ha un'emivita in circolo lunga

Il fegato produce la maggior parte dei fattori della **coagulazione**: fattore I (fibrinogeno) e i fattori II (protrombina), V, VII, VIII, IX, X, XI e XII e **i sali biliari**, essenziali per l'assorbimento della vitamina K

La **vitamina K** partecipa alla **sintesi epatica** del **fattore di coagulazione II, VII, IX e X**.

Essa fornisce acido carbossilico che, attraverso una carbossilasi, viene aggiunto a residui di acido glutammico che diventano così acido carbossi-glutammico.

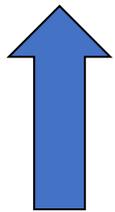
Fattore di Hageman



Tempo di protrombina (PT) o tempo di Quick

Valori di riferimento: 12-14''

- Il tempo, in secondi, necessario alla formazione del coagulo quando al plasma citrato si aggiunge tromboplastina (fattore tissutale e fosfolipidi anionici) e ioni Ca^{2+} a 37°C .
- Valuta il meccanismo estrinseco e comune della coagulazione del sangue.

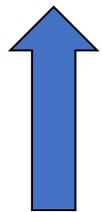


Carenza o alterazione congenita dei Fattori I, II, V, VII, X,
Epatopatie
Deficit di Vit. K

Tempo di tromboplastina parziale (PTT)

Valori di riferimento: 28-35''

- Il tempo, in secondi, necessario alla formazione del coagulo di fibrina quando al plasma citrato si aggiungono ioni Ca^{2+} e fosfolipidi
- **Valuta il meccanismo intrinseco e comune della coagulazione** del sangue.



Carenza dei Fattori VIII (emofilia A) e IX (emofilia B), I, II, V, X, XI, XII
Epatopatie
Deficit di Vit. K

Tempo di tromboplastina parziale attivata(aPTT): L'aggettivo "attivata" si riferisce all'aggiunta nel campione plasmatico di attivatori - quali caolino, celite, acido ellagico o inosina - che determinano la massima attivazione del fattore XII. Ne consegue che i tempi rilevati nell'aPTT risultano più brevi rispetto a quelli del PTT.