

I MARCATORI DI FISIOPATOLOGIA EPATICA

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.

Marcatori 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.
- Esso 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 piridossal fosfato (PLP), la forma attiva della vitamina B6*, 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 dieta spesso non equilibrata, una riduzione dell'assorbimento di vitamina B6 e l'acetaldeide derivata dal metabolismo dell'alcol ne altera il metabolismo (conversione da vitamina B6 a PLP) 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.

Quando aumenta γ -GT

- Epatite acuta
- Per effetto di alcuni farmaci (es. antiepilettici) ed alcol: ne viene indotta la sintesi
- In pazienti con diabete, ipertiroidismo, artrite reumatoide, infarto del miocardio



SCARSO VALORE PREDITTIVO DI PATOLOGIE EPATICHE

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

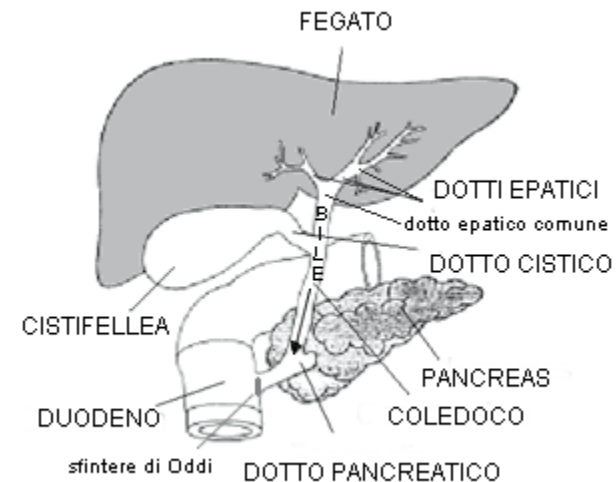
- La colestasi è un accumulo di bile nelle cellule epatiche e nei dotti biliari provocato da un'interferenza con il flusso biliare che si può verificare dovunque, dalla membrana baso-laterale dell'epatocita fino allo sbocco del coledoco nel duodeno.

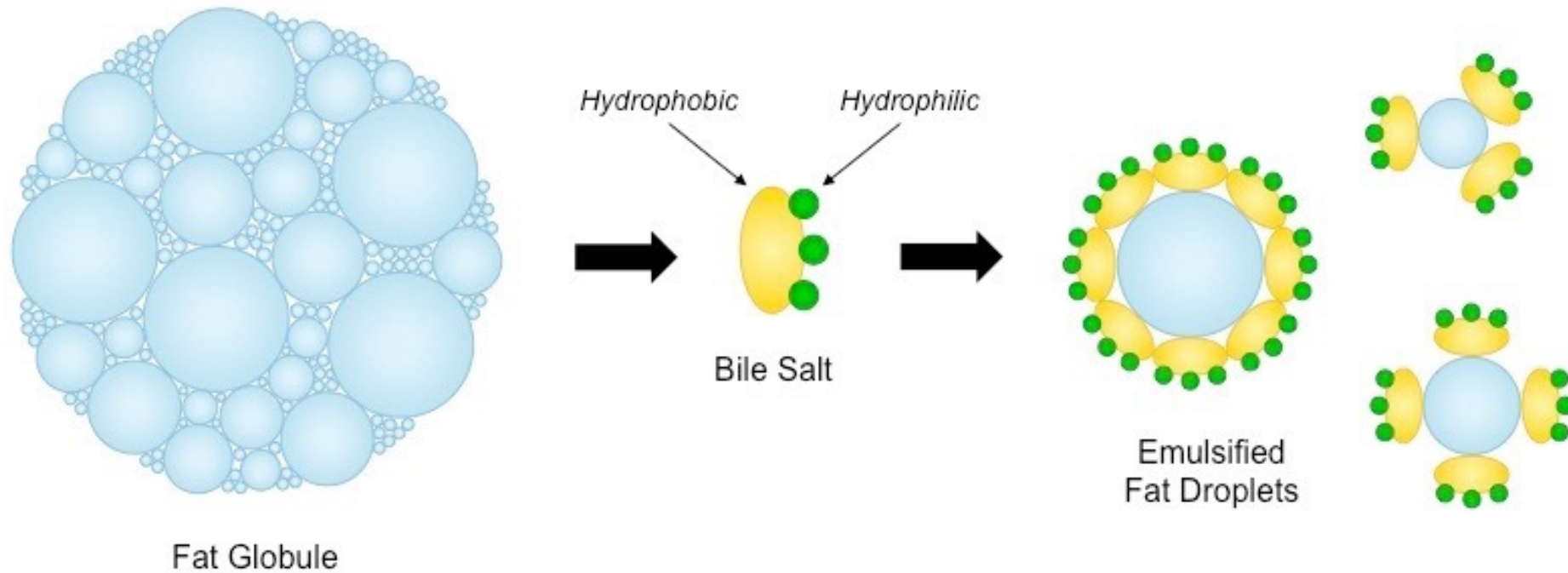
Manifestazioni cliniche:

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.

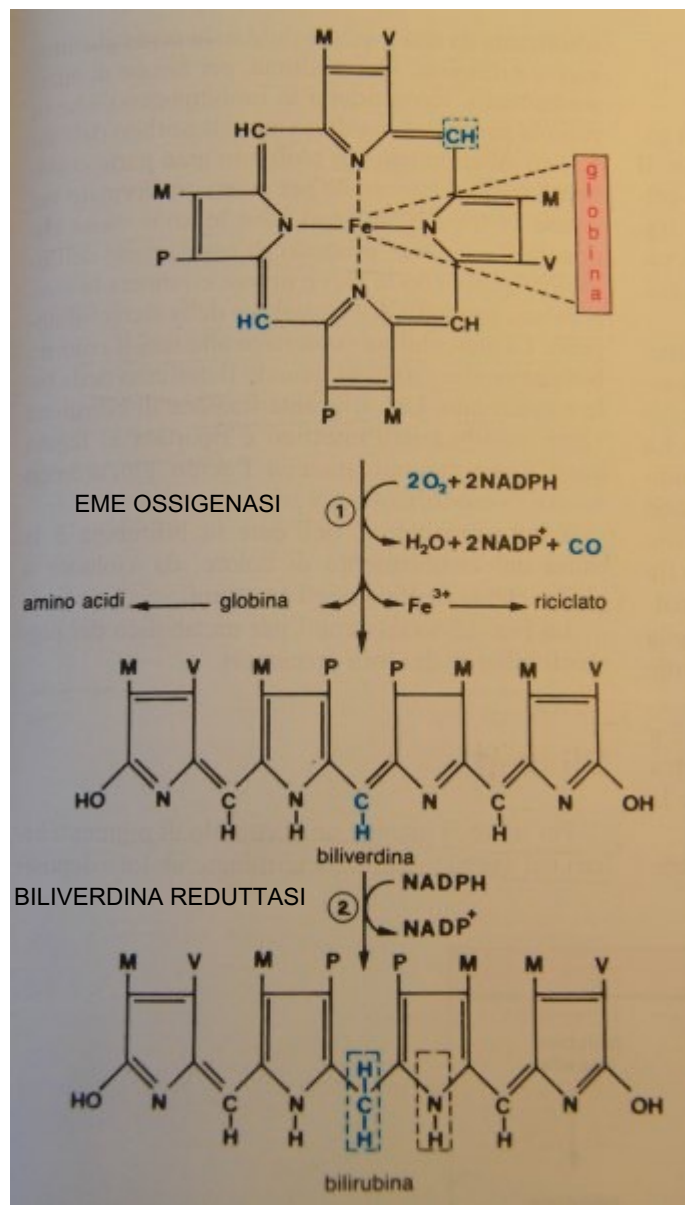
L'estremità idrofobica interagisce con il lipide, mentre l'estremità idrofila è rivolta verso l'esterno e impedisce ai lipidi di coalescere.

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

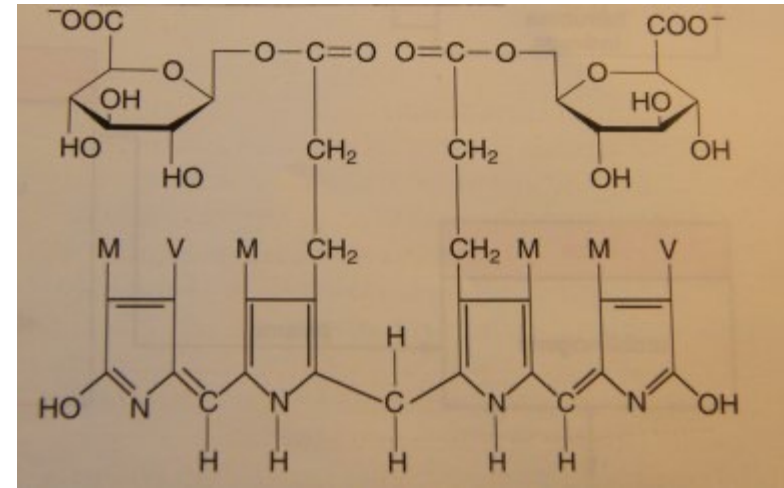


Formazione della bilirubina

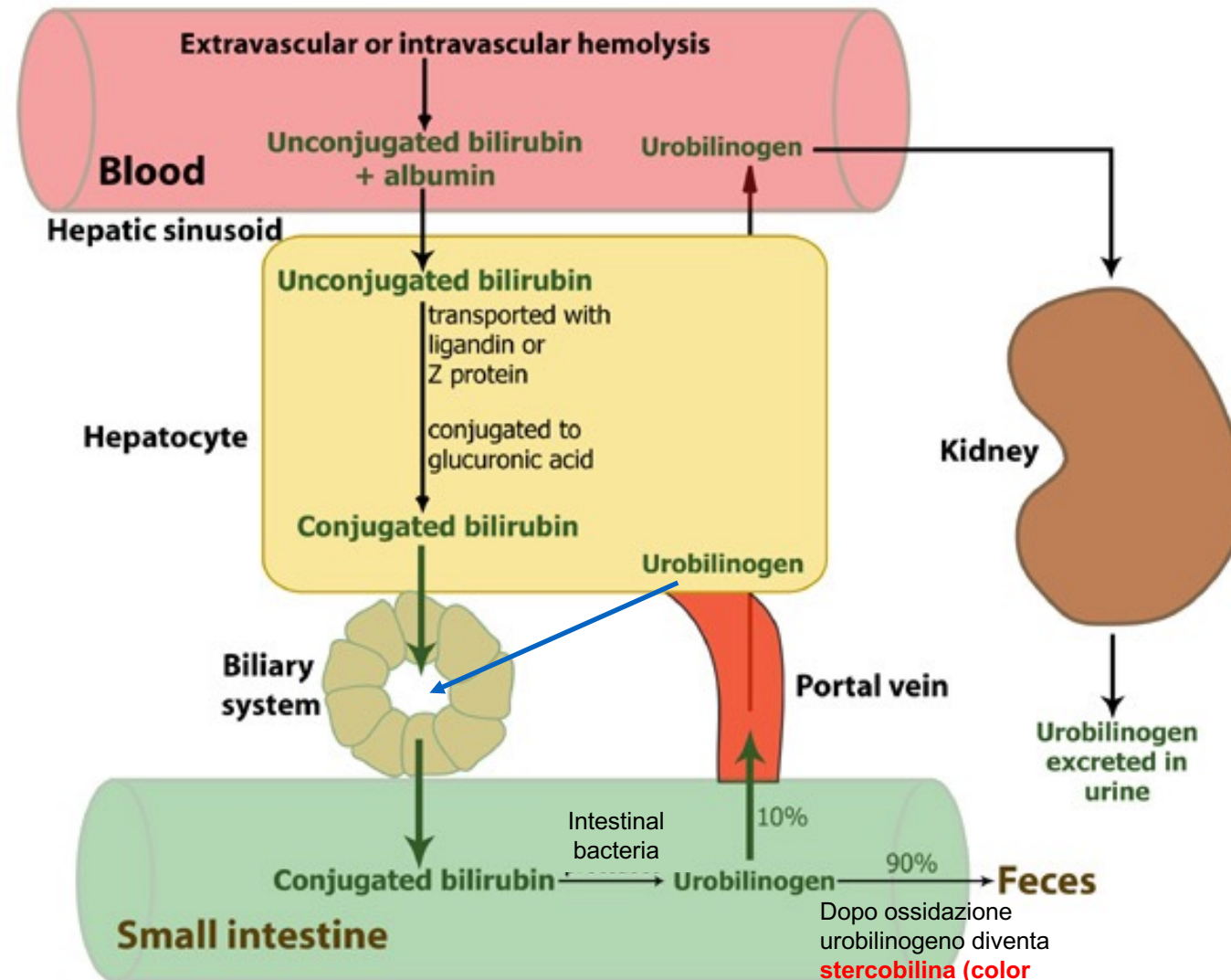
glucoroniltrasferasi



FEGATO

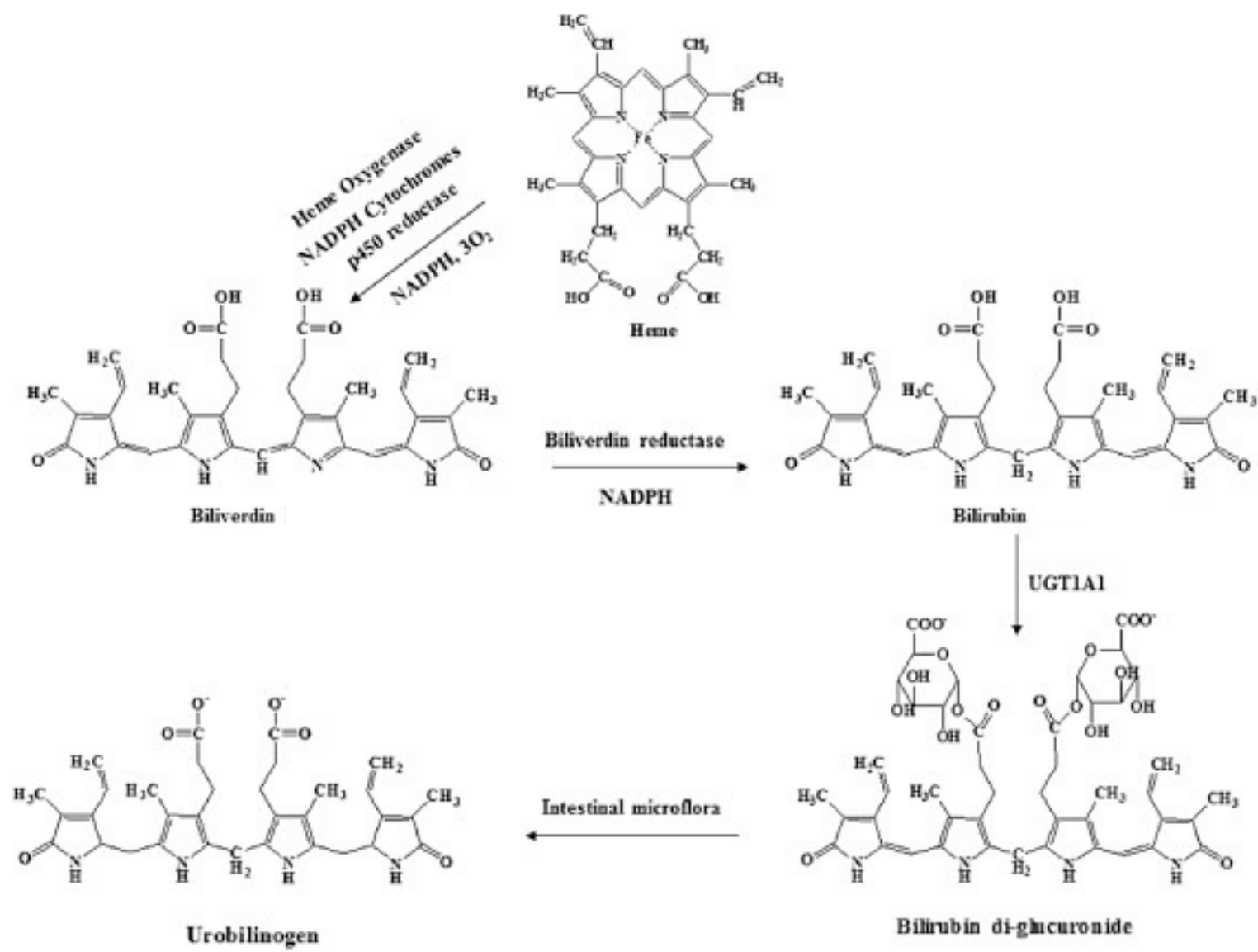


Bilirubina – di – glucuronide



Dopo ossidazione urobilinogeno diventa **stercobilina (color marrone)** e così viene escreta con le feci

Nell'urina: l'urobilinogeno è **instabile all'aria**. Viene **ossidato spontaneamente** a **urobilina (colore giallo)**



Trasformazione della bilirubina coniugata nell'intestino

1. I batteri intestinali producono **β -glucuronidasi**, un enzima capace di **idrolizzare la bilirubina diglucuronide liberando la bilirubina non coniugata**.
2. Sempre i batteri della flora intestinale **riducono la bilirubina non coniugata a urobilinogeno** (incolore e solubile in acqua).
3. **L'ossidazione lenta e incompleta dell'urobilinogeno nell'intestino** lo converte in **stercobilina** (pigmento marrone insolubile responsabile del colore delle feci).

Trasformazione dell'urobilinogeno nelle urine

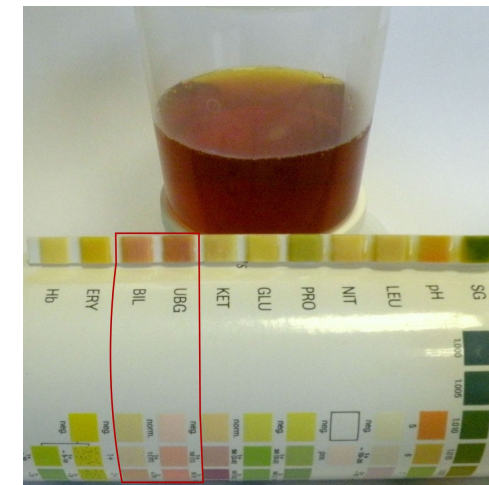
Una parte dell'urobilinogeno viene riassorbita dall'intestino verso il fegato (circolo enteroepatico). Una piccola quota sfugge al fegato e arriva al sangue → ai reni → nelle urine. **Nelle urine, l'urobilinogeno si ossida spontaneamente → si forma urobilina, pigmento giallo solubile.**

In colestasi

Ai reni arriva **bilirubina coniugata** che si ritrova, senza subire alcuna modifica, **come tale nelle urine**. Perché la bilirubina coniugata assorbe luce → colore molto più scuro dell'urobilina normale.

La presenza di **bilirubina coniugata nelle urine** le rende **scure, color “giallo-bruno” o “tè / Coca-Cola”**

Il termine clinico è **coluria**.





Variazione del colore delle urine: a sn 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.