

- 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 biliari o tumori, malattie epatocellulari (cirrosi e epatite).

Nella **cirrosi** e nell'**epatite**, l'aumento della bilirubina può coinvolgere **sia la frazione coniugata che quella non coniugata**, ma il pattern dipende dal tipo di danno epatico (danno epatociti o colestasi) e dalla fase della malattia.

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.

Alti livelli di bilirubina possono essere causati da
numerosi farmaci che possono agire:

causando emolisi con meccanismo autoimmune*

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

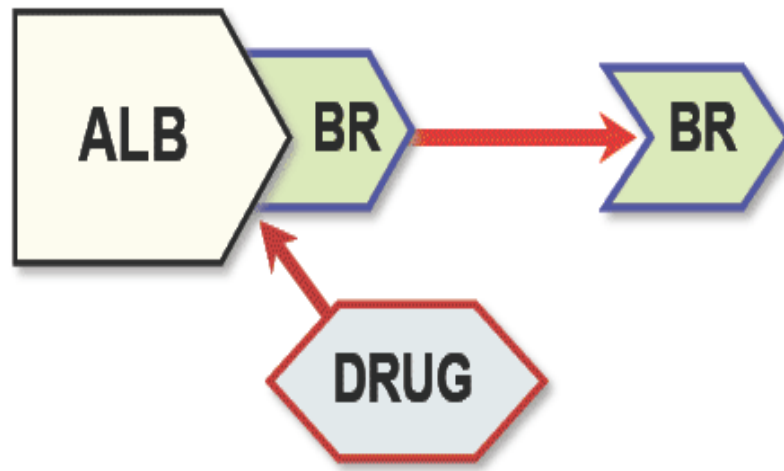


SE L'ENZIMA CHE CONIUGA LA BILIRUBINA NEGLI EPATOCITI (glucoroniltrasferasi) E' DIFETTIVO = **IPERBILIRUBINEMIA NON CONIUGATA** = **SINDROME DI GILBERT** (malattia genetica autosomica dominante-la bilirubina non viene adeguatamente escreta e la sua concentrazione ematica aumenta).

SE GLI **EPATOCITI** SONO **DANNEGGIATI**, POSSONO **AUMENTARE** **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)



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^+).

FOSFATASI ALCALINA (ALP)

- Idrolasi di membrana, è coinvolta nei meccanismi di trasporto trans-membrana.
- Presente in tutte le cellule con attivo metabolismo: epatociti, cells dell'epitelio delle vie biliari, cells intestinali, cells dei tubuli renali, della placenta, osteoblasti. 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

Marcatori 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.

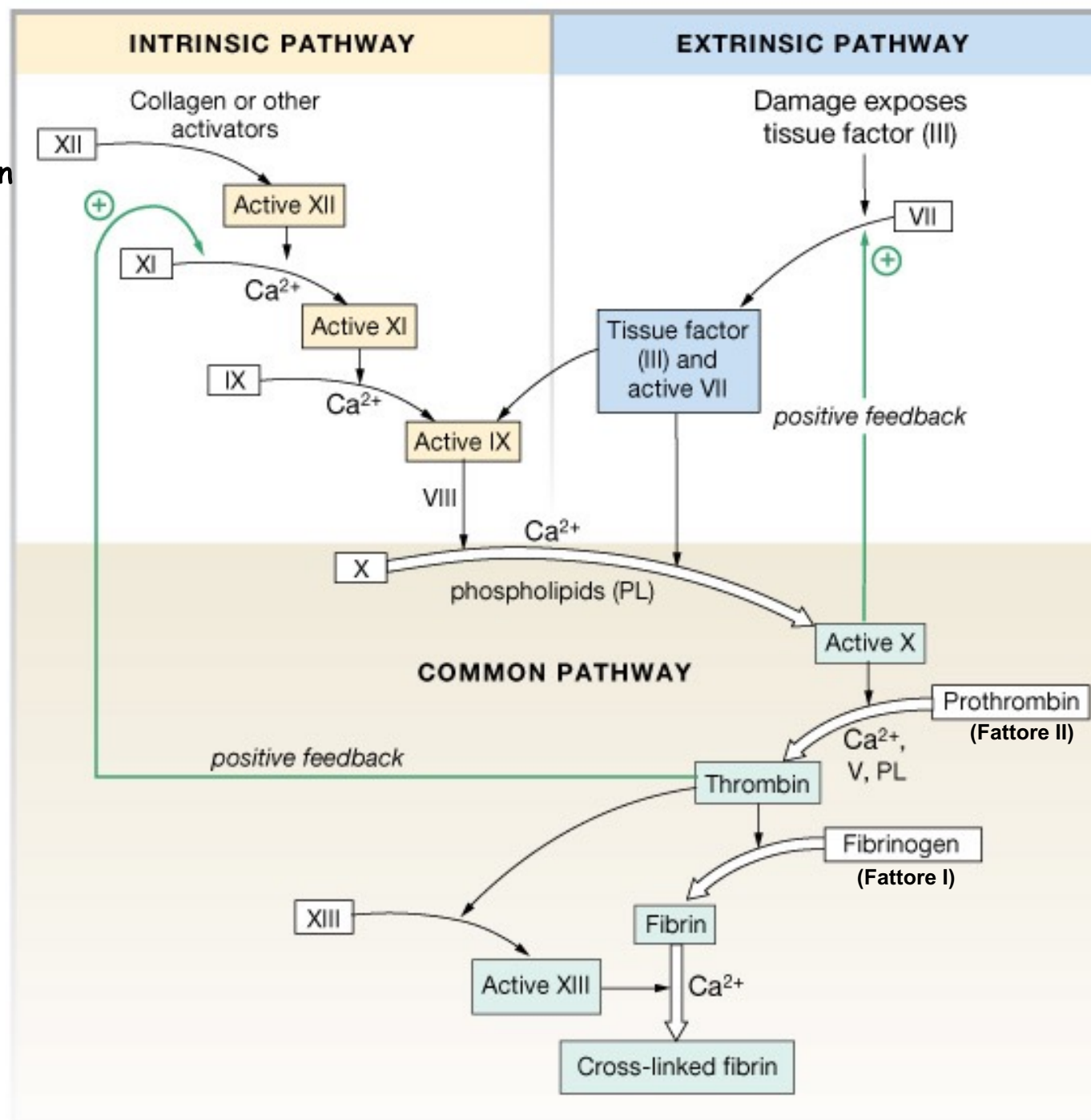
- **CALO** della concentrazione
 - In caso di epatopatie croniche (i.e. epatite cronica e cirrosi)
 - Aumentata escrezione (i.e. sindrome nefrosica)
 - Diminuita sintesi per mancanza di aa (da malassorbimento)
- NON CALA in caso di epatite acuta poiché ha un'emivita in circolo lunga

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.

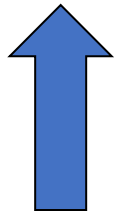
Fattore di Hageman



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.

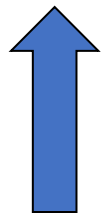


Carenza o alterazione congenita dei Fattori I, II, V, VII, X,
Epatopatie
Deficit di Vit. K

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.