

- 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 gluconoriltrasferasi; 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.

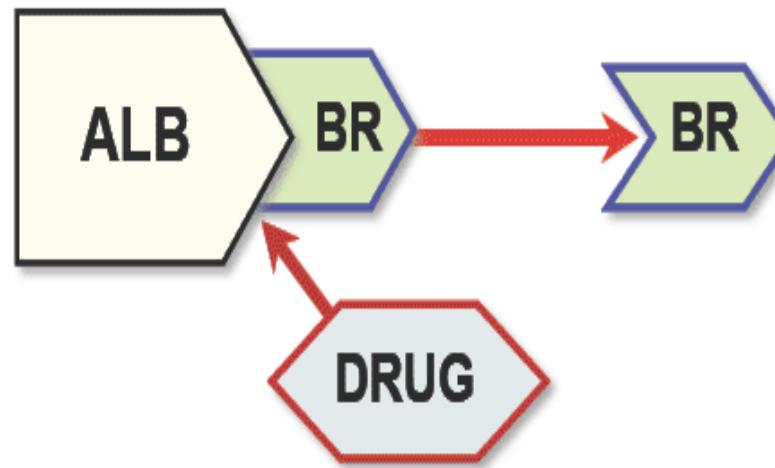


SE L'ENZIMA CHE CONIUGA LA BILIRUBINA NEGLI EPATOCITI (glucoroniltrasferasi) E' DIFETTIVO = **IPERBILIRUBINEMIA**  
**NON CONIUGATA** = **SINDROME DI GILBERT** (malattia genetica autosomica dominante-la bilirubina non viene adeguatamente escreta e la sua concentrazione ematica aumenta).

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 idroelettritolitico: altera lo scambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ).

# 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 ( $\gamma$ -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

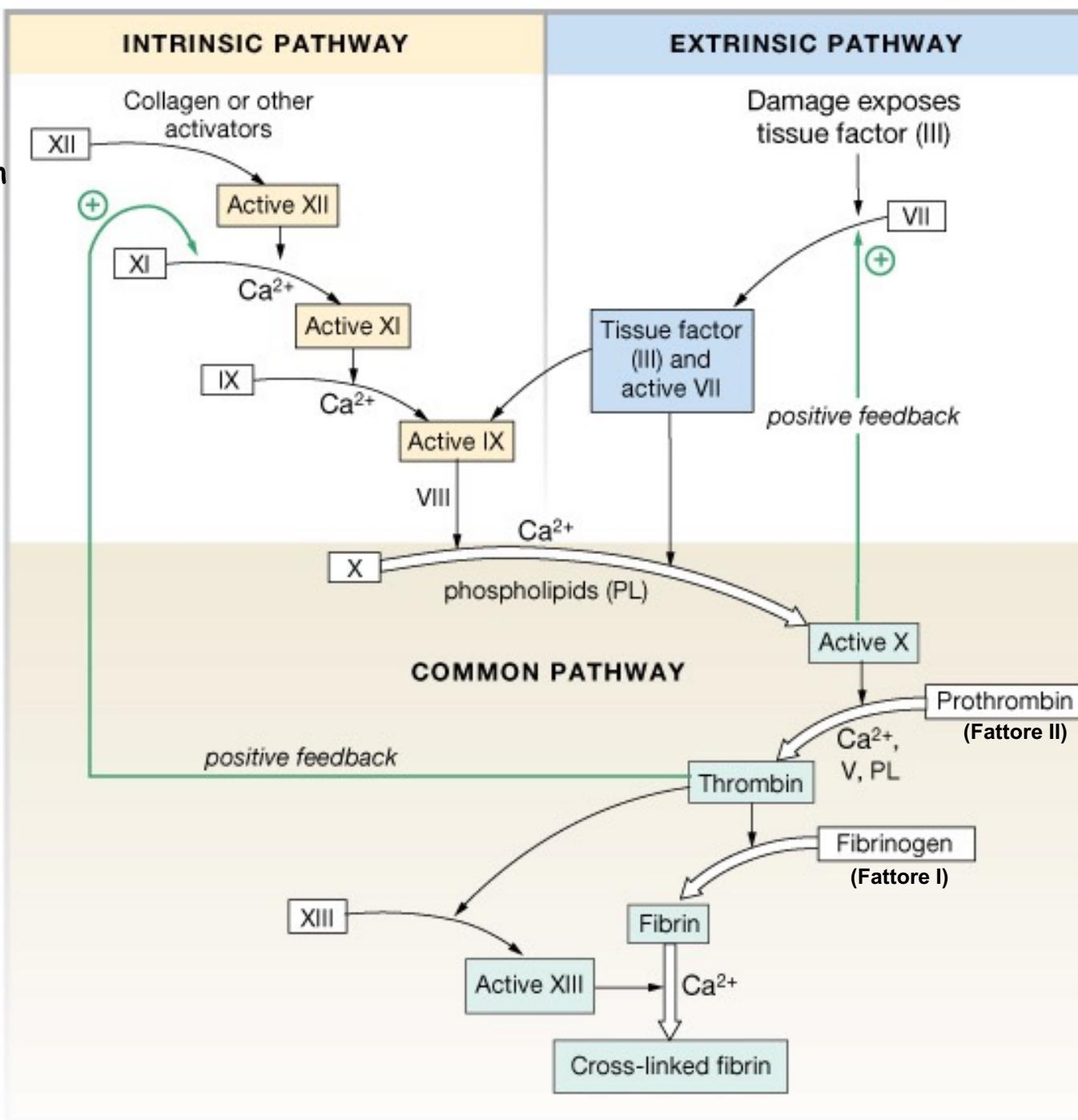
- In caso di epatopatie croniche (i.e. epatite cronica e cirrosi)
- Aumentata escrezione (i.e. sindrome nefrosica)
- Diminuita sintesi per mancanza di aa (da malassorbimento)
- NON CALA in caso di epatite acuta poiché ha un'emivita in circolo lunga

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.

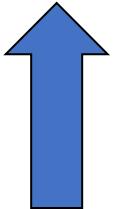
Fattore  
di Hageman



# 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  $\text{Ca}^{2+}$  a 37° C.
- **Valuta il meccanismo estrinseco e comune della coagulazione** del sangue.

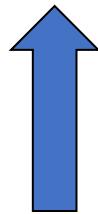


Carenza o alterazione congenita dei Fattori I, II, V, VII, X,  
Epatopatie  
Deficit di Vit. K

# 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  $\text{Ca}^{2+}$  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.