

3

Patologie cardio-vascolari oggetto di indagini di laboratorio

Le principali patologie cardio-vascolari oggetto di indagini di laboratorio sono:

- *ipertensione*
- *trombosi venosa profonda*
- *infarto del miocardio*
- *insufficienza cardiaca*

A queste vanno aggiunte le

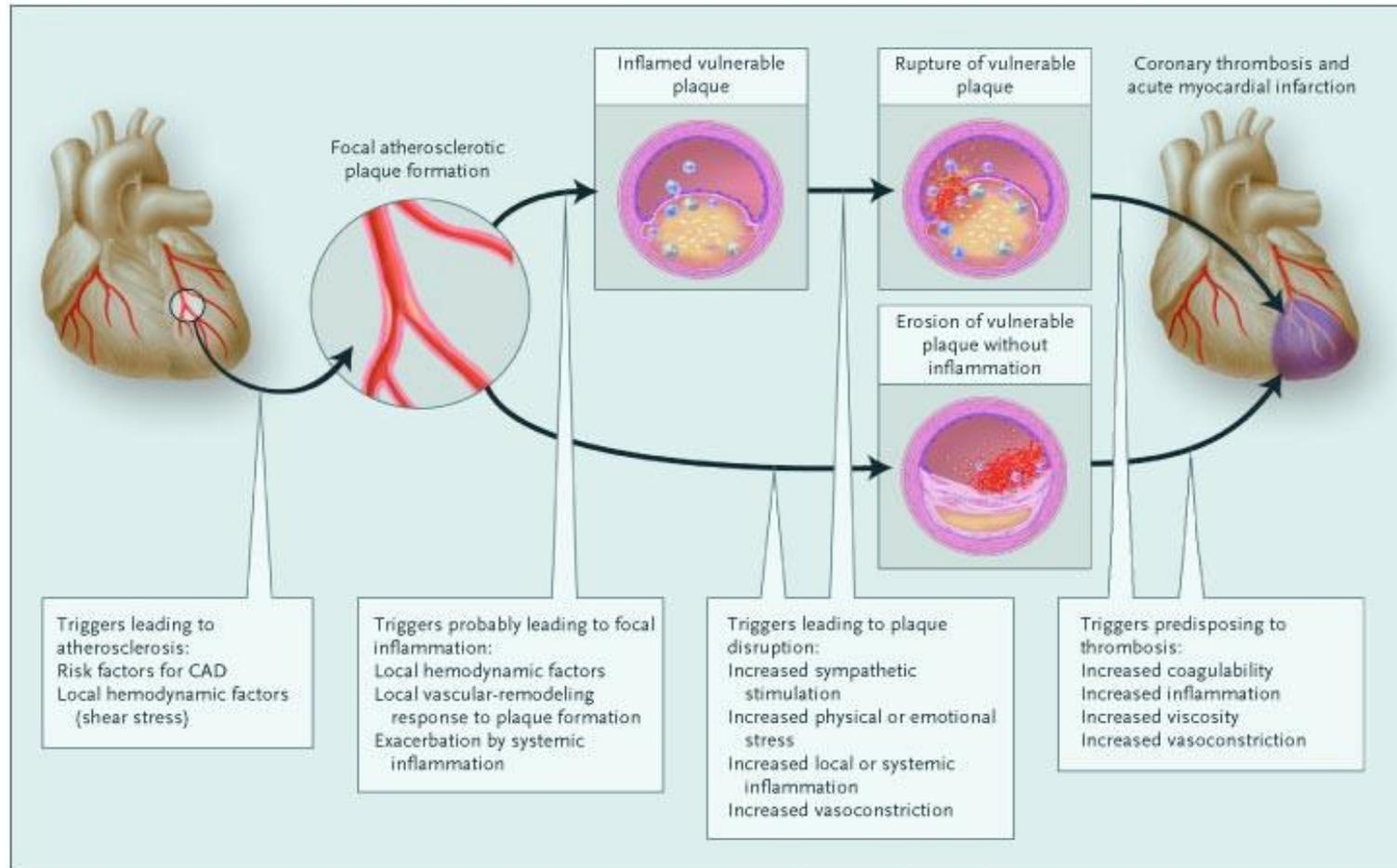
- *vasculiti*

malattie di prevalente competenza internistica

biomarcatori cardiaci

- molecole rilasciate in circolo quando il cuore è danneggiato o stressato. La misura di questi biomarcatori è usata come supporto nel diagnosticare la sindrome coronarica acuta (ACS) e l'ischemia cardiaca, patologie associate ad **insufficiente apporto di sangue al cuore** (determinare il rischio di sviluppare una di queste patologie o monitorare i pazienti con sospette ACS e ischemia cardiaca)
- La causa scatenante sia dell'ACS che dell'ischemia cardiaca è di solito la formazione di placche sulle pareti arteriose (**aterosclerosi**). Ciò può scatenare un restringimento grave delle arterie che può portare al blocco delle arterie coronarie che portano al cuore.
- L'ischemia cardiaca si verifica quando l'apporto di sangue al cuore non è sufficiente. Quando una quantità di sangue insufficiente raggiunge il cuore può provocare dolore al petto (angina), respiro corto, sudorazione eccessiva e altri sintomi. Di solito l'angina si instaura quando le coronarie si restringono nel tempo. Il dolore inizia quando la persona è in attività, quando il cuore si affatica e scompare velocemente col riposo o con farmaci che aumentano il flusso sanguigno al cuore, come la nitroglicerina
- **L'ACS** è causata dalla rottura di una placca aterosclerotica. La rottura della placca provoca la formazione di un coagulo (trombo) nelle coronarie, che porta ad una rapida diminuzione di sangue e ossigeno al cuore, che a sua volta determina prolungato dolore al petto chiamato angina instabile, che si instaura senza sforzi particolari e che non si risolve col riposo o la nitroglicerina
- Quando il flusso sanguigno al cuore è bloccato o significativamente ridotto per un periodo di tempo prolungato (di solito per più di 30-60 minuti), può provocare morte cellulare e si chiama **infarto acuto del miocardio (AMI o infarto)**. Può determinare la morte di una parte del muscolo cardiaco con danno permanente e formazione cicatriziale; talvolta può causare morte improvvisa per contrazioni irregolari del cuore (aritmia).

Cascade of Triggers Culminating in Acute Myocardial Infarction.



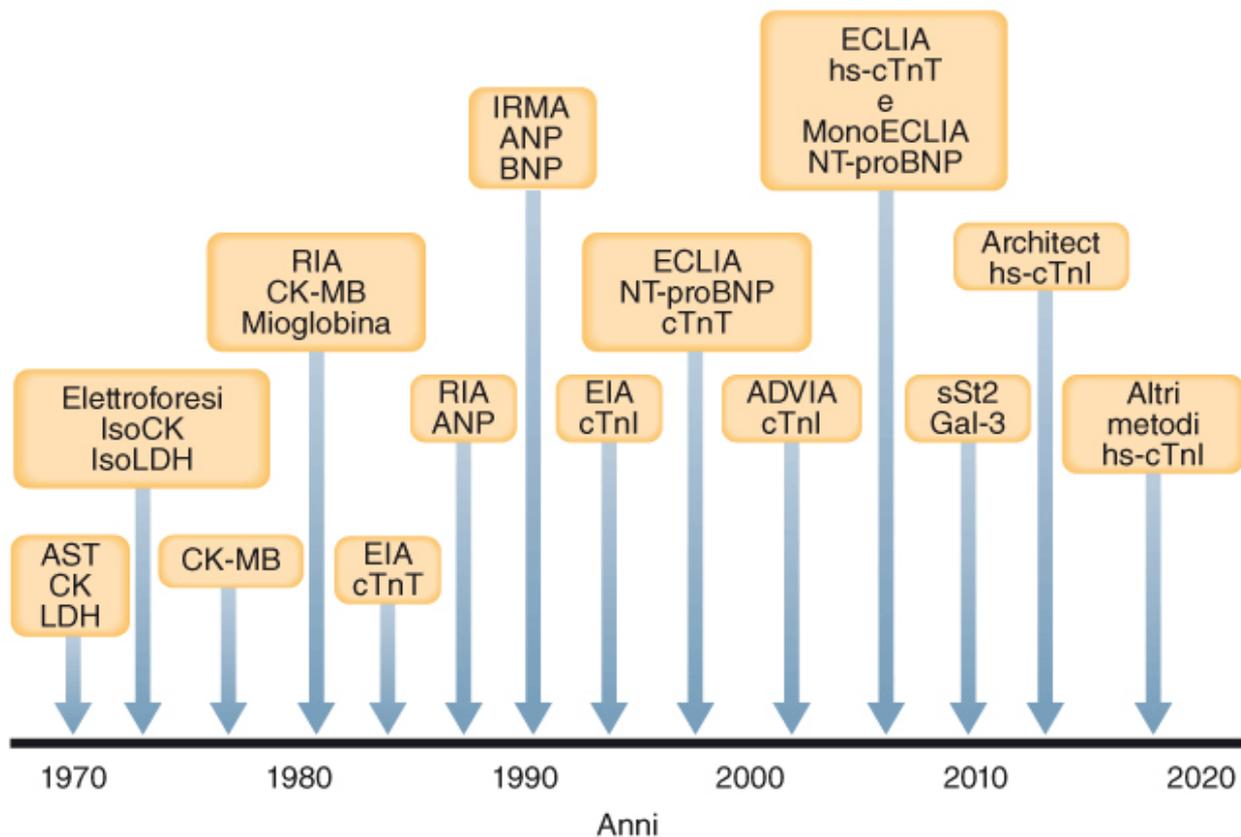


Figura 17.1: Storia dello sviluppo dei metodi di determinazione dei biomarcatori cardiaci. Tappe fondamentali dello sviluppo dei metodi per i biomarcatori di danno miocardico (AST, LDH, CK, CK-MB, mioglobina, cTnI, cTnT), funzione (ANP, BNP, NT-proBNP) e di rimodellamento (sST2 e Galectina-3). EIA: metodo immunoenzimatico; IRMA: metodo immunoradiometrico; hs: metodo ad alta sensibilità; Iso: isoforma; Mono: metodo che utilizza anticorpi monoclonali; RIA: metodo radioimmunologico.

9.8.4. LA CELLULA MUSCOLARE CARDIACA

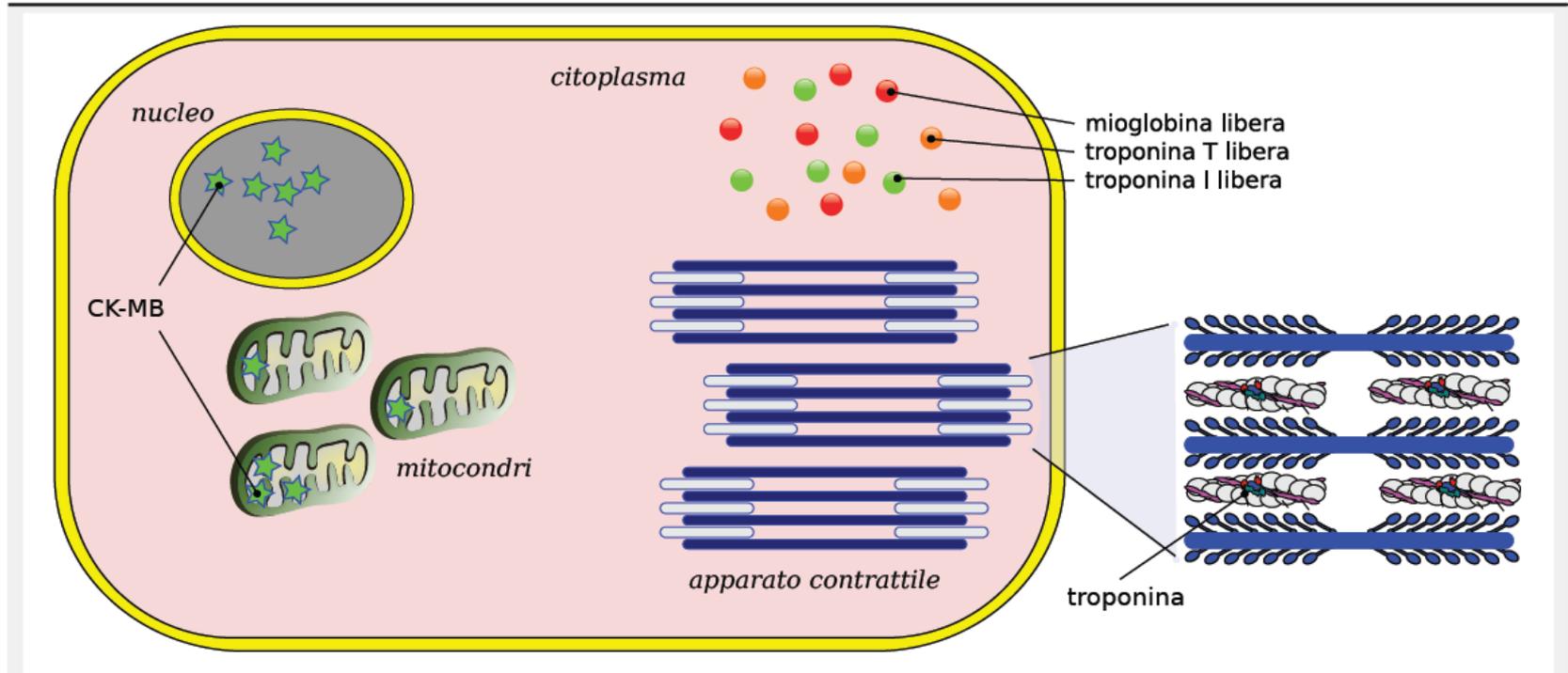


Figura 9.8. La localizzazione di alcuni marcatori macromolecolari nella cellula muscolare cardiaca. CK-MB: creatine kinase myocardial-brain

👉 Le dimensioni e la localizzazione subcellulare delle proteine cardiache riflette la modalità di comparsa temporale dei bio marcatori nella circolazione

9.8.5. I BIO-MARCATORI PER IL DANNO MIOCARDICO

Marcatori di danno cardiaco: rilascio, picco e durata

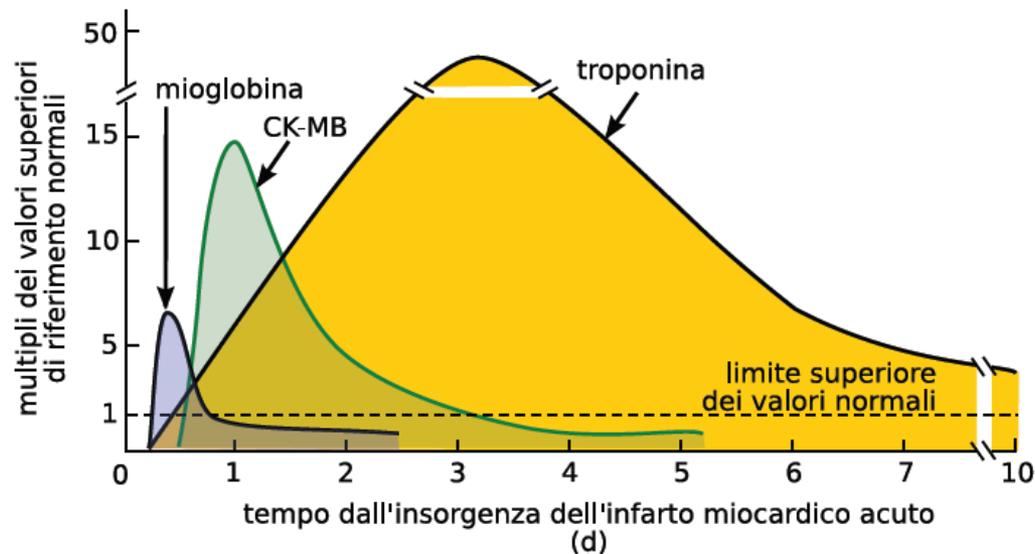


Figura 9.9. Marcatori di danno cardiaco: rilascio, picco e durata. CK-MB: creatin kinase myocardial-brain (creatina chinasi miocardio-cervello)

Dati da Cummins (2003)

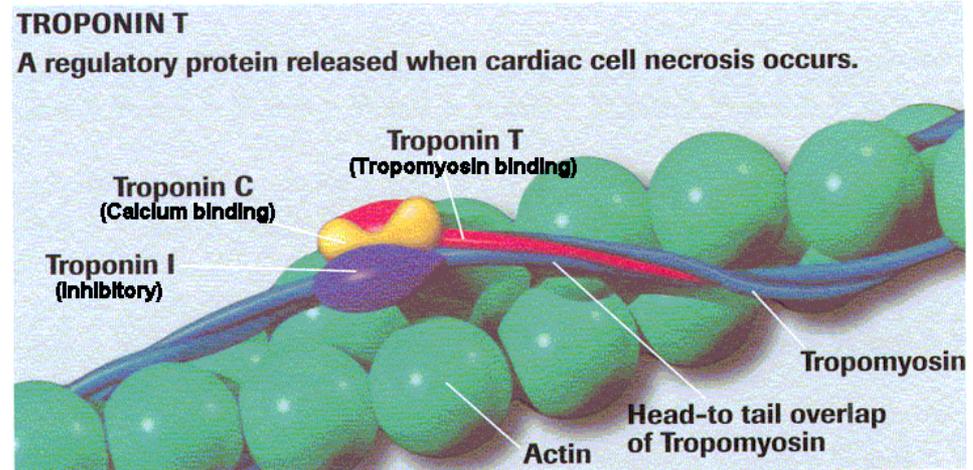
CK-MB

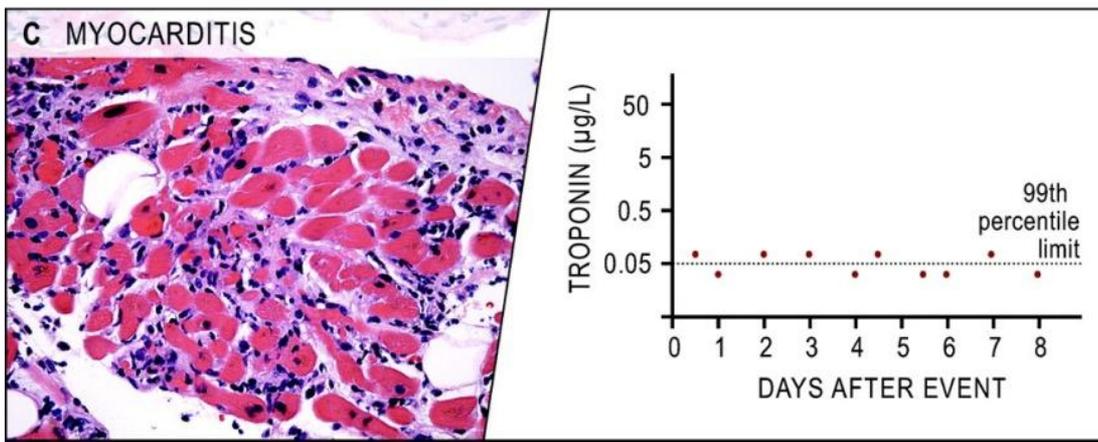
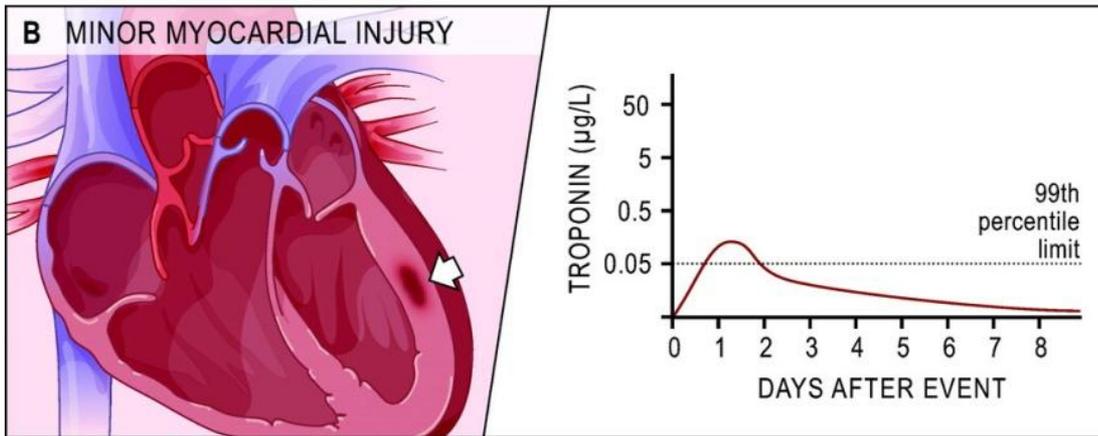
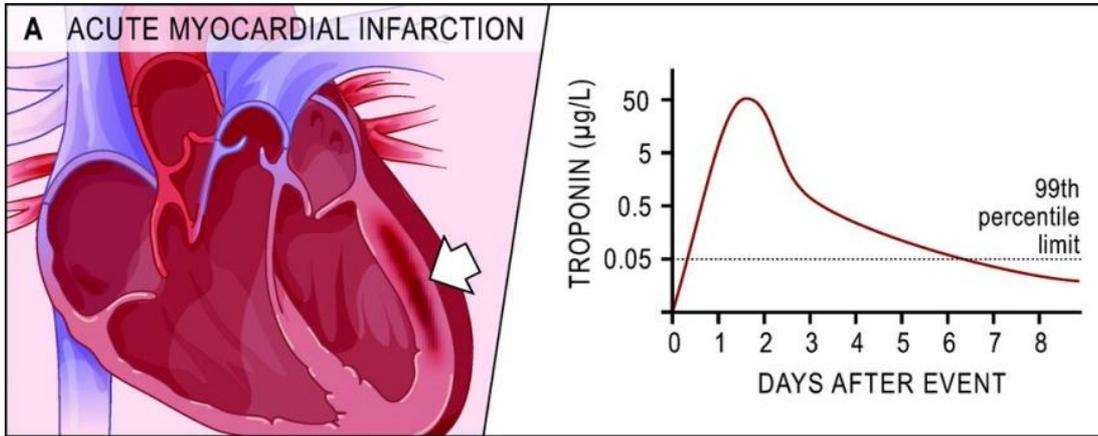
- La creatina chinasi MB (CK-MB) è localizzata principalmente a livello delle cellule cardiache. E' una delle tre forme (isoenzimi) dell'enzima creatina chinasi (CK). Gli isoenzimi sono:
 - CK-MM (localizzato principalmente nel muscolo scheletrico e nel cuore)
 - CK-MB (localizzato principalmente nel cuore, e in minor quantità nelle cellule del muscolo scheletrico)
 - CK-BB (localizzato principalmente nel cervello e nella muscolatura liscia: intestino e utero)
- Il CK (v.n. 50-20 U/L) è rilasciato dalle cellule dei muscoli ed è rilevabile nel sangue ogni volta che c'è danno muscolare. Una piccola concentrazione di CK che si trova normalmente nel sangue è principalmente costituita da CK-MM. Il CK-BB non è quasi mai rilevabile nel sangue, mentre il CK-MB (v.n. <6%) è presente in concentrazioni significative quando il cuore è danneggiato. Il test del CK misura la concentrazione totale ma non distingue tra i tre tipi di isoenzimi. Quando c'è un aumento di CK nel sangue. Il CK-MB può essere usato per determinare se esso sia dovuto a danno cardiaco o a danno muscolare.
- Il test del CK-MB può essere usato come follow- up per un aumento di CK per capire se l'incremento sia dovuto a danno muscolare o cardiaco. Il test viene prescritto più frequentemente se il paziente ha dolore toracico o se la diagnosi non è chiara, a seguito di sintomi aspecifici quali respiro corto, affaticamento, vertigini o nausea.
- CK e CK-MB vengono prescritti principalmente per diagnosticare e monitorare gli infarti, anche se in questo senso sono stati largamente rimpiazzati dalla troponina, più specifica per il danno cardiaco.

mioglobina

- piccola proteina trovata nel cuore e in altri muscoli. Mentre l'emoglobina porta ossigeno alla maggior parte del corpo, la mioglobina intrappola ossigeno nel muscolo per permettere alle cellule muscolari di lavorare correttamente. Quando il cuore o altro muscolo scheletrico è danneggiato, la mioglobina è rilasciata nel sangue. Essa è uno dei primi marcatori cardiaci che aumenta nel sangue.
- Come marcatore cardiaco, la mioglobina (*v.n. 19-92 ug/L*) è usata in associazione con la troponina e altri tests per aiutare a escludere un attacco di cuore. I livelli di mioglobina iniziano ad aumentare entro **2-3 ore dall'attacco cardiaco o altro danno muscolare**, raggiungendo **alti livelli a 8-12 ore**, e generalmente tornano normali un giorno dopo che il danno è successo. Conseguentemente, il test del mioglobina era usato per aiutare a escludere un attacco cardiaco in pronto soccorso (prima dell'utilizzo del test della troponina ad elevata sensibilità)

- Le **troponine** sono una famiglia di proteine del muscolo scheletrico e cardiaco che consente la contrazione muscolare. I test delle troponine misurano la concentrazione nel sangue delle troponine specifiche del cuore come supporto nel rivelare la presenza di danno cardiaco.
- Esistono tre tipi di troponine: troponina C, troponina T e troponina I. La troponina C inizia la contrazione legando il calcio e facendo muovere la troponina I così che le due proteine che muovono le fibre cardiache possano interagire. La troponina T ancora il complesso delle troponine alla fibra muscolare. Esistono delle differenze sottilissime tra la troponina C scheletrica e cardiaca, invece la troponina I e la troponina T sono piuttosto diverse.
- In caso di infarto, le concentrazioni di troponine I e T specifiche per il cuore **aumentano entro 3-4 ore dal danno e possono rimanere alte per 10-14 giorni.**





troponine

I filamenti del muscolo striato e cardiaco sono costituiti da:

- actina
- miosina
- tropomiosina
- Il complesso regolatore della troponina

La troponina consiste di 3 subunità:

- TnC (lega il Ca^{++})
- TnT (lega la tropomiosina)
- TnI (inibisce la contrazione quando non sono presenti Ca^{++} e TnC)

Caratteristiche della troponina

- complesso regolatore della contrazione muscolare striata
- rilascio precoce dal pool citosolico
- rilascio prolungato in seguito alla degradazione dei miofilamenti
- isoforme distinte scheletrica e miocardica
- elevata specificità per danno miocardico
- sensibile a danno miocardico di minore entità

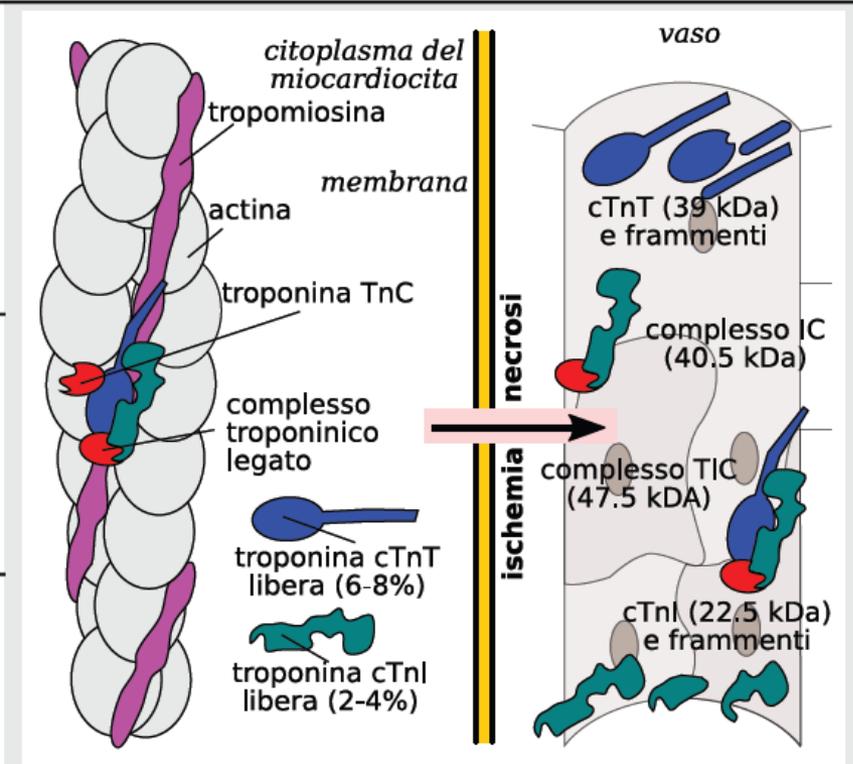
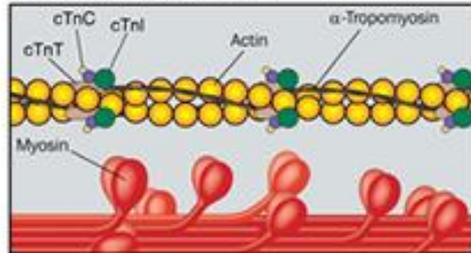


Figura 9.10. Il complesso delle troponine. Liberamente tratto da [thejarvik_troponin](#)

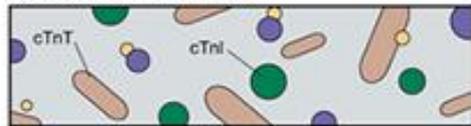
Cardiac Troponins

Structure of cardiac troponins

Myofibrillar troponins

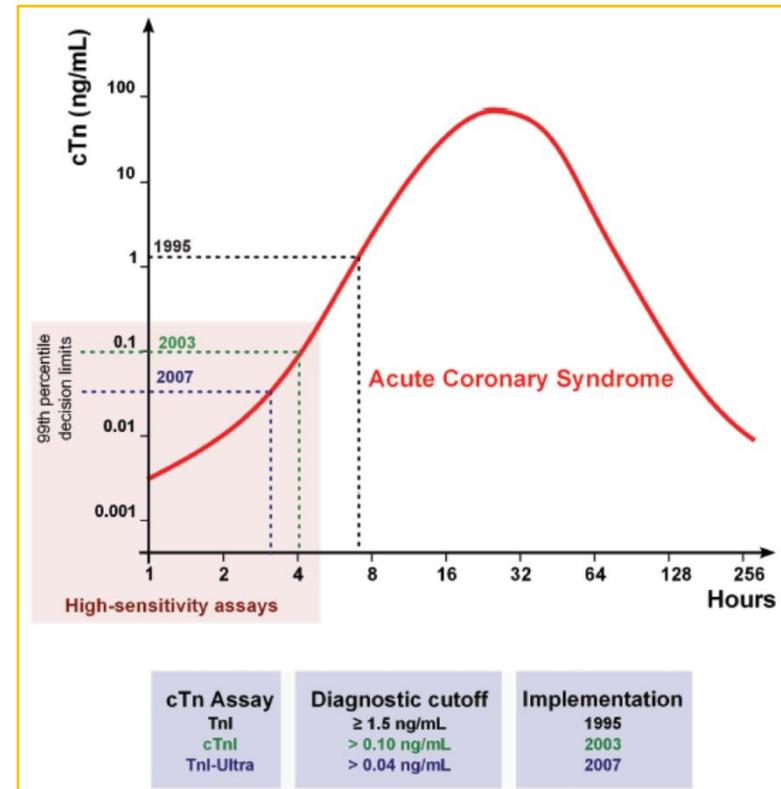
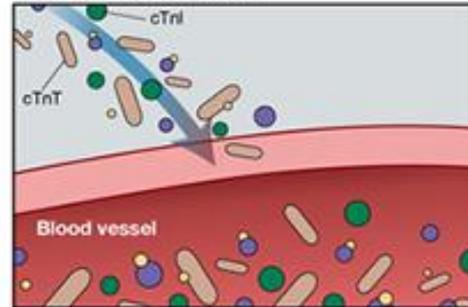


Cytosolic troponins



Ischemia-induced cardiomyocyte damage

Release of cardiac troponins into the bloodstream



Il test ad alta sensibilità per le troponine (troponine cardiache ad alta sensibilità: hs-cTn)

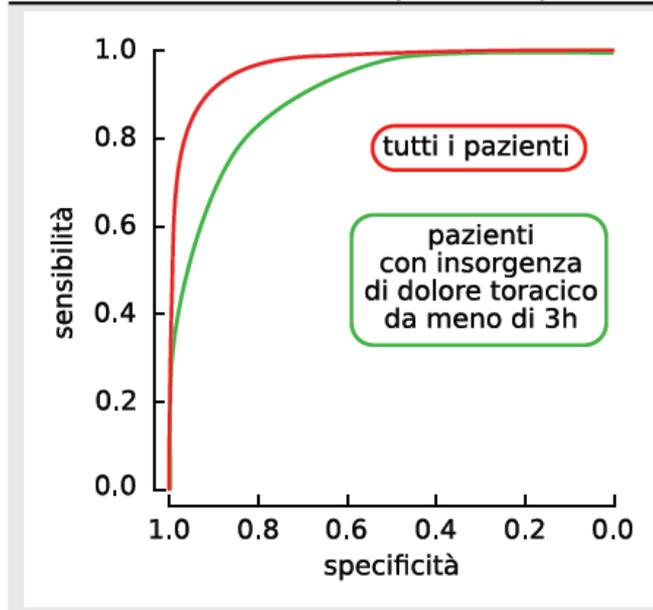


Figura 9.11. Performance diagnostica dei test ad alta sensibilità per le troponine. Dati da Reichlin (2009)

Nella figura si evidenzia che il singolo saggio di hs-cTn:

- ha una eccellente sensibilità:
- ottimo per il **rule out** (esclusione diagnostica)
- ha una relativa specificità per pazienti con insorgenza sintomatologica recente (sino 1 su 4 falsi positivi):
- problematico per il **rule in** (conferma diagnostica)

Flow chart: come utilizzare la troponina

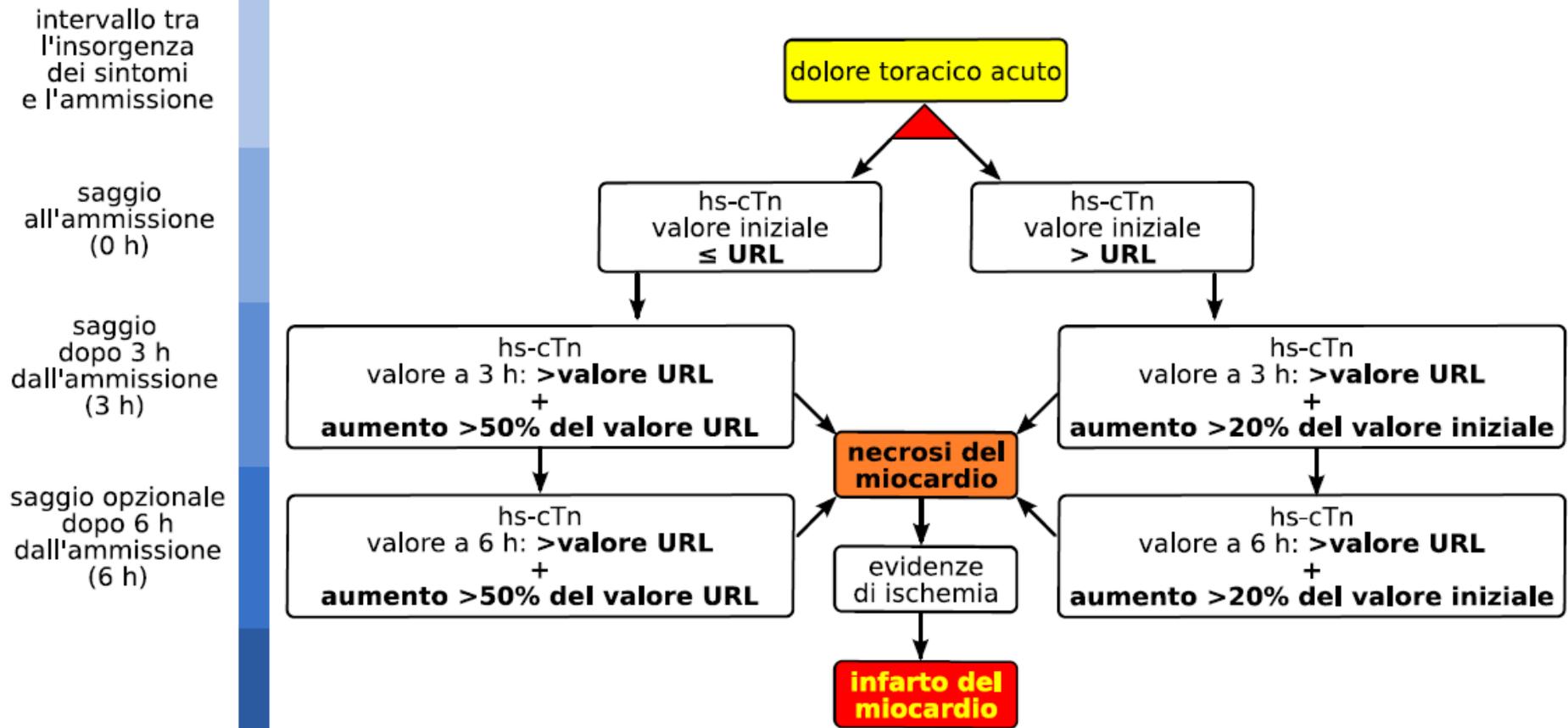


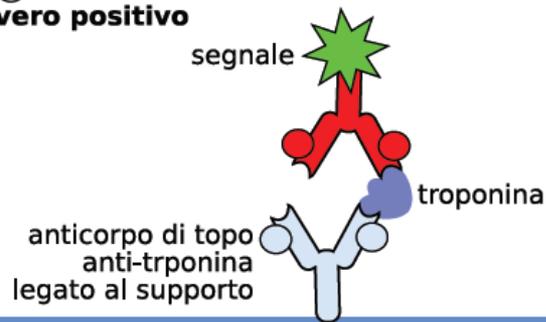
Figura 9.14. Come usare i test ad alta sensibilità di IV generazione per la determinazione delle troponine cardiache: hs-cTn. Liberamente tratto da Thygesen (2012). URL: upper reference limit, 99° percentile superiore: i valori di URL per il saggio ad alta sensibilità per l'Area Vasta Romagna sono cTnI (troponina cardiaca I) = 56 ng/L, cTnT (troponina cardiaca T) = 14 ng/L (2013). I saggi ad alta sensibilità per la troponina T e per la troponina I hanno identico significato e potere diagnostico: sono liberamente alternativi

Pseudo iper-troponinemia



a

vero positivo



b

falso positivo

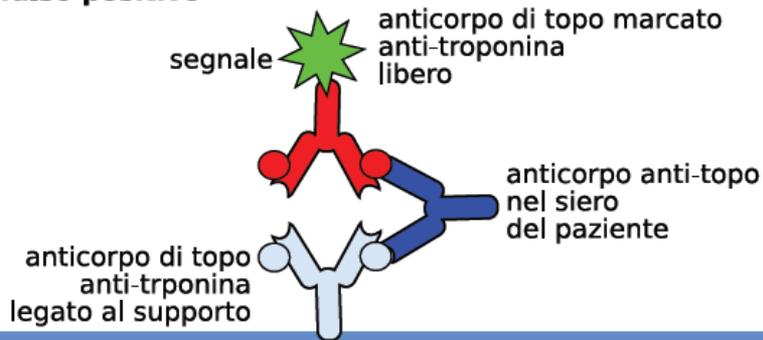


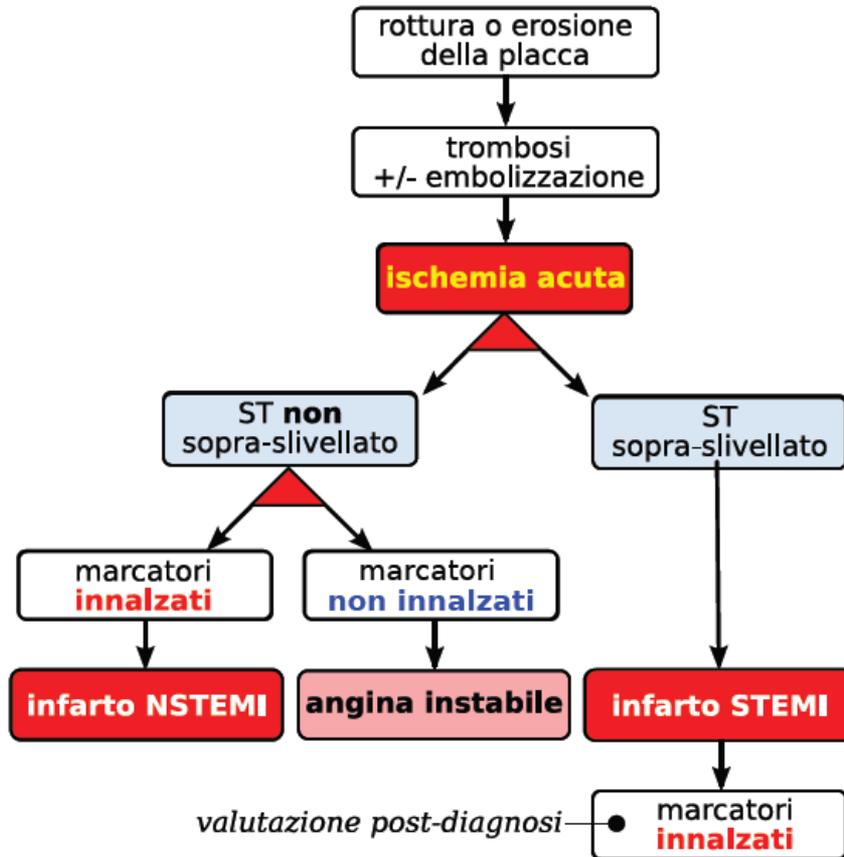
Figura 9.15. Pseudo iper-troponinemia. Liberamente tratto da Melanson (2007)

a) Vero positivo. L'anticorpo di topo anti-troponina fissato al sostegno lega le molecole di troponina nel siero del paziente. La troponina legata forma un sandwich con anticorpi di topo marcati anti troponina dando un segnale proporzionale alla troponina nel siero del paziente

b) Falso positivo. Anticorpi umani anti-topo presenti nel siero del paziente (HAMA: human anti-mouse antibodies), indipendentemente dalla presenza di troponina formano un sandwich con l'anticorpo di topo rivelatore dando un segnale positivo anche in assenza di troponina

Sindromi coronariche acute

Fisiopatologia dell'infarto del miocardio



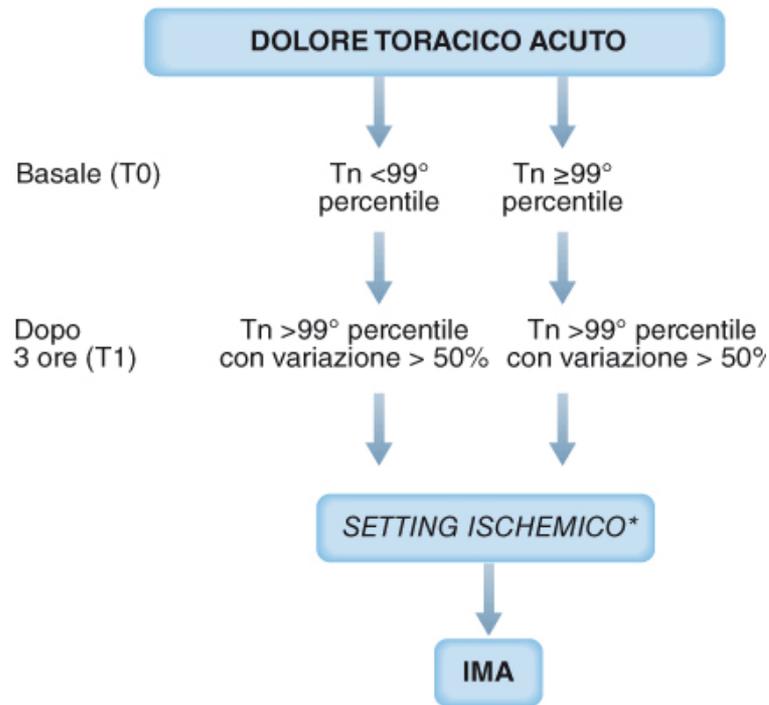
Le diagnosi principali di sindrome coronarica acuta sulla base della presenza di:

- variazioni elettrocardiografiche
- presenza nel siero di marcatori

sono 3:

- **angina instabile**
- infarto del miocardio senza ST sopra-slivellato: **NSTEMI** (*non ST elevated myocardial infarction*)
- infarto del miocardio con ST sopra-slivellato: **STEMI** (*ST elevated myocardial infarction*)

Figura 9.7. Spettro di ACS (acute coronary syndrome, sindrome coronarica acuta) in accordo al quadro ECG e ai marcatori di necrosi miocardica (saggio ad alta sensibilità per la troponina, hs-cTn), in pazienti che presentano dolore toracico acuto



* Setting ischemico: sintomi (dolore toracico o equivalente ischemico) e/o variazioni ECG e/o variazioni imaging

Figura 17.2: Algoritmo per la diagnosi di infarto miocardico acuto (IMA) in accordo con le linee guida nazionali [6]. Algoritmo a 3 ore per la diagnosi di IMA NSTEMI, utilizzando un metodo di misura a elevata sensibilità. Setting ischemico: paziente con rischio medio-elevato di sindrome coronarica acuta, senza un quadro ECG patognomonico per IMA STEMI. La diagnosi di IMA NSTEMI è accertata quando almeno in un prelievo effettuato entro 3 ore dall'ammissione si osserva un valore di troponina (Tn) superiore al 99° percentile della popolazione di riferimento e quando la variazione rispetto al valore basale (ammissione al Pronto Soccorso) risulta maggiore del 50%.

Tabella 17.2 Condizioni cliniche diverse da IMA in cui si possono osservare livelli circolanti di troponine superiori al 99° percentile della popolazione di riferimento [7]

- Scompenso cardiaco acuto o cronico
- Miocardite infiammatoria acuta o cronica con infiltrazione del miocardio (amiloidosi e sarcoidosi)
- Tachicardia o bradicardia
- Ipertensione arteriosa sistemica, soprattutto se associata a ipertrofia ventricolare
- Interventi chirurgici o di ablazione al cuore
- Rigetto di un trapianto cardiaco
- Miocardiopatia di Takotsubo, cuore da stress
- Embolia polmonare o ipertensione polmonare severa
- Sindrome da distress respiratorio
- Aneurisma dissecante dell'aorta
- Ictus, emorragia subaracnoidea
- Shock
- Sepsi
- Disfunzione/insufficienza renale
- Ipotiroidismo
- Esercizio fisico intenso (maratona, corsa ciclistica, prove di endurance)
- Traumi cardiaci
- Assunzione di farmaci cardiotossici
- Pazienti critici ricoverati in terapia intensiva
- Malattie infiammatorie muscolo-scheletriche croniche o neuro-muscolari congenite (solo cTnT)
- Anemia severa

IMA: infarto acuto del miocardio.

Insufficienza cardiaca

L'insufficienza cardiaca è una sindrome complessa che consegue ad una malattia strutturale o funzionale cardiaca che limita in maniera significativa la capacità cardiaca di sostenere la circolazione fisiologica

- tasso di mortalità elevato (50% a 5 anni dalla diagnosi)
 - 5% di tutti i ricoveri ospedalieri
 - costo sociale elevato (circa un 1,700 milioni di euro/anno)
-

Cause principali

- ischemia cardiaca (35-40%)
 - ipertensione arteriosa
 - obesità
 - diabete mellito
 - valvulopatie
 - cardiomiopatie (principalmente quella dilatativa)
-

Scompenso cardiaco

Peptidi natriuretici

☞ La determinazione dei livelli di peptidi natriuretici è di ausilio alla diagnosi dell'insufficienza cardiaca: il loro aumento è generalmente associato alla presenza di una insufficienza cardiaca

☞ Peptide natriuretico atriale (ANP)

- rilasciato dai miocardiociti atriali in risposta alla distensione della parete
 - attività: promuove diuresi, eliminazione urinaria di sodio, vasodilatazione e inibisce l'asse renina-angiotensina
 - i livelli circolanti di ANP sono aumentati nella insufficienza cardiaca congestizia e correlano con la gravità della malattia, con la prognosi e il compenso emodinamico del paziente
-

☞ Peptide natriuretico cerebrale (BNP)

- rilasciato dalle cellule ventricolari, ha azione sovrapponibile al ANP ma ha maggiore valore diagnostico e prognostico
-

☞ Peptide di tipo C

- rilasciato dalle cellule endoteliali, ha azioni sinergiche a ANP e BNP
-

Il peptide natriuretico di tipo B (BNP) e il frammento aminotermine del pro peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) sono normalmente prodotti nel cuore e **rilasciati in caso di sollecitazioni cardiache**. Originariamente il BNP venne chiamato peptide natriuretico cerebrale (Brain Natriuretic Peptide). Il tessuto cerebrale infatti è stato il primo tessuto nel quale questo peptide è stato rilevato. Nel cuore sono prodotte continuamente piccole quantità di pro-BNP. Il pro-BNP viene scisso in due parti da un enzima chiamato corina, rilasciando così nel sangue l'ormone attivo BNP e un frammento inattivo, l'NT-proBNP.

Vasculiti

Eterogeneo gruppo di malattie caratterizzate da infiammazione della parete vascolare

La classificazione si basa su:

- sintomatologia
- calibro del vaso colpito
- caratteristiche istologiche della lesione vascolare

Eventuale presenza di:

- anticorpi anti-proteinasi 3 dei neutrofili (anti-PR3)
 - anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA: *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)
 - anticorpi anti-mieloperossidasi (anti-MPO)
-

Il Fegato

Funzioni epatiche

Il fegato svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi metabolica, operando importanti trasformazioni delle numerose sostanze che, sia come nutrienti che come prodotti terminali di altri metabolismi, gli arrivano con il sangue

- metabolismo dei carboidrati: glicogeno-sintesi, glicogeno-lisi, gluconeogenesi, conversione in glucosio di altri monosaccaridi
 - metabolismo dei lipidi: biosintesi e trasformazione degli acidi grassi, sintesi di trigliceridi, colesterolo, fosfolipidi, lipoproteine e corpi chetonici
 - metabolismo proteico: sintesi e degradazione delle proteine, catabolismo degli amminoacidi
 - metabolismo degli ormoni steroidei
 - metabolismo ed escrezione della bilirubina
 - sintesi ed escrezione degli acidi biliari
 - coniugazione e detossificazione (es.: bilirubina, acidi biliari, farmaci, etc.)
 - biosintesi dell'urea
 - formazione dell'acido urico
 - deposito (es.: vitamine A, D, K, B₁₂, ferro, rame)
-

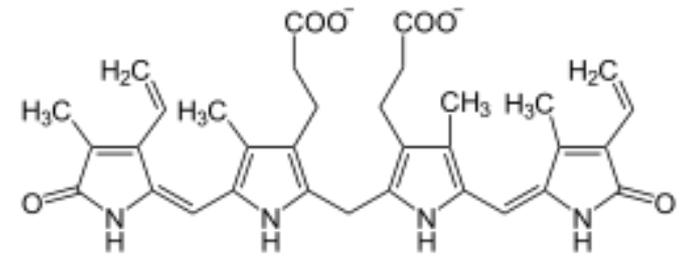
Studio della funzionalità epatica

In considerazione della grande varietà di funzioni svolte dal fegato e del fatto che una richiesta di tutti i test disponibili sarebbe onerosa per il paziente e dispersiva per la diagnosi, nella pratica clinica in presenza di una malattia epatica accertata o sospetta si selezionano solo alcune indagini essenziali, indicative delle funzioni epatiche fondamentali

Tali indagini sono costituite dalla valutazione:

- della bilirubina totale e frazionata
- dei marcatori sierici indicatori di danno epato-cellulare e di colestasi
- delle proteine sieriche
- dei fattori della coagulazione

bilirubina



Metabolismo della bilirubina

☞ La bilirubina è il prodotto di degradazione dell'eme

La produzione giornaliera di bilirubina (250-350 mg) deriva

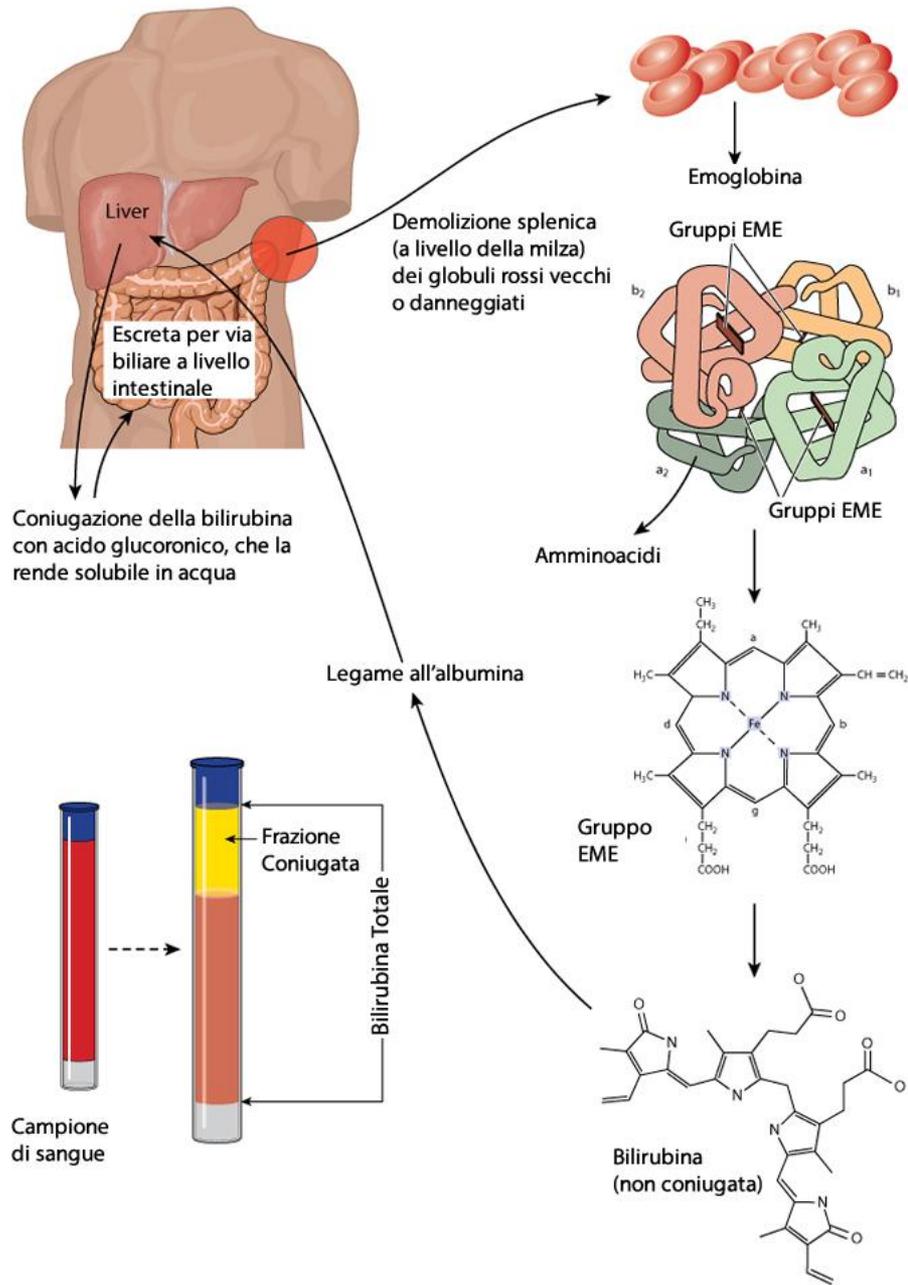
- in massima parte (80-85%) dal catabolismo dell'emoglobina degli eritrociti invecchiati
- per il restante (15-20%) dalla eritropoiesi inefficace
- una minima quota di bilirubina deriva dal ricambio di proteine contenenti eme (es.: mioglobina, citocromi e catalasi)

La bilirubina non coniugata è liposolubile e, pertanto, potenzialmente tossica

- viene immessa in circolo dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale legata all'albumina
- in questa forma, raggiunge il fegato

Nel fegato

- la bilirubina viene veicolata all'interno degli epatociti
 - dove si lega a proteine citosoliche (glutazione S-transferasi o ligandina, e proteina Z) che prevengono il suo rientro nel circolo ematico e la sua diffusione all'interno di compartimenti epatocitari non idonei
 - la bilirubina viene quindi trasferita nel reticolo endoplasmatico dove l'enzima uridina difosfato-glucuronil transferasi (UGT) la coniuga con acido glucuronico
 - la bilirubina coniugata è idrosolubile e, in questa forma, può essere eliminata con la bile
-



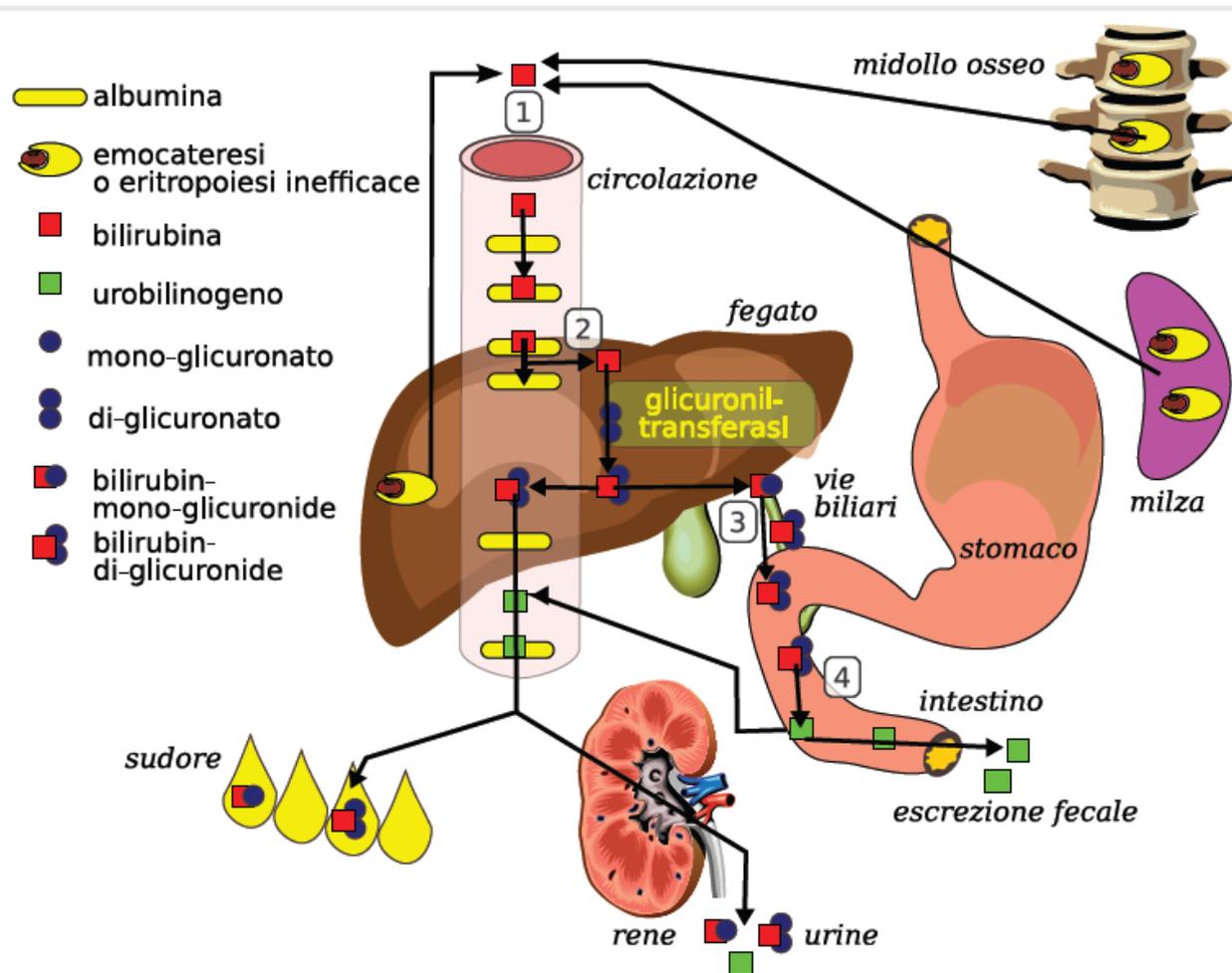
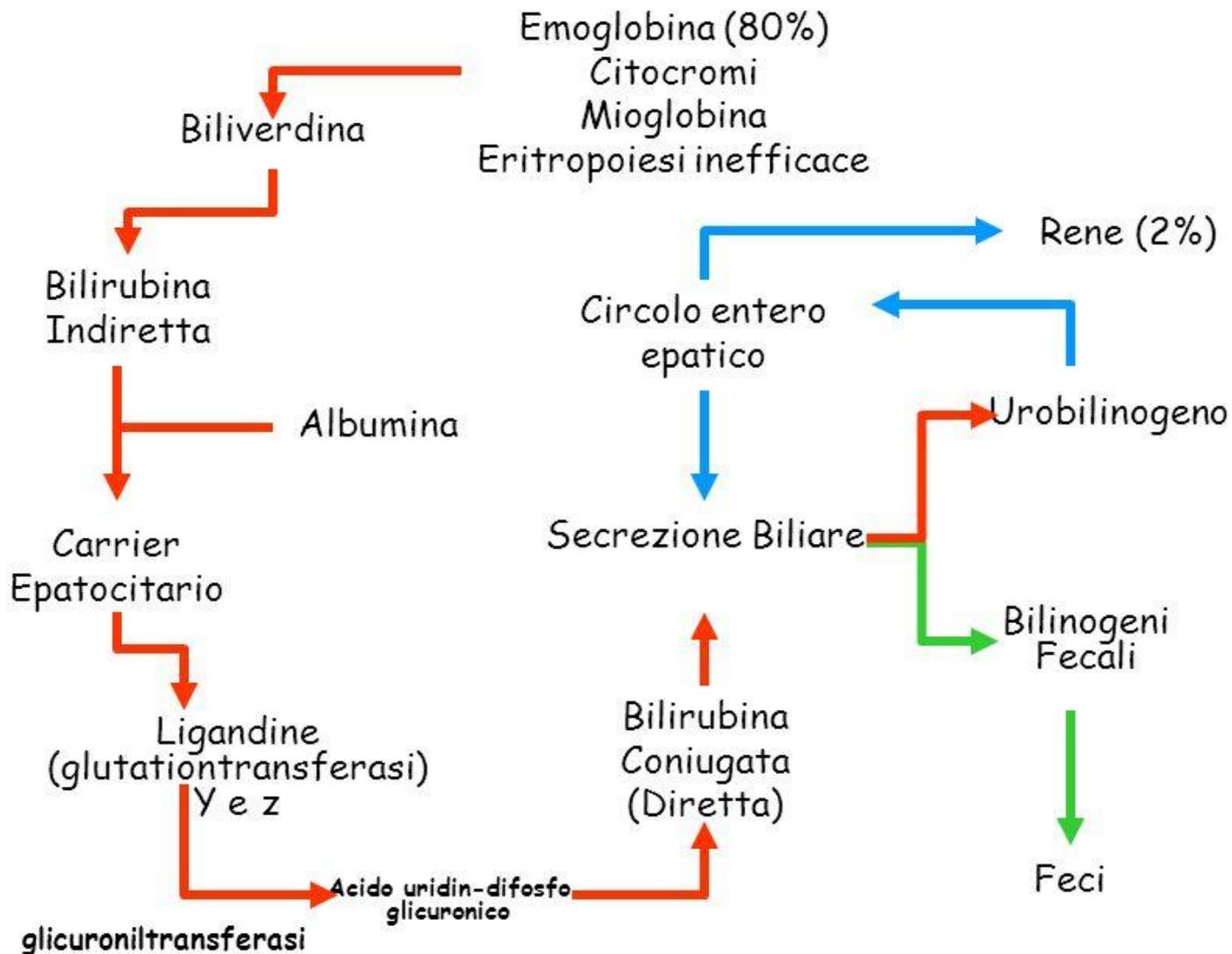


Figura 4.2. Circolazione della bilirubina
Da [Barbieri \(2012\)](#)

Le principali 4 tappe:

- 1. produzione di bilirubina a partire dall'eme deriva per lo più dalla eritro-cateresi. La bilirubina viene legata dall'albumina e trasportata al fegato
- 2. la captazione epatica e la glucuronazione nel reticolo endoplasmatico generano bilirubin mono- e di-glucuronide, idrosolubili e secernibili nella bile
- 3. secrezione nella bile
- 4. i batteri nell'intestino deconiugano la bilirubina e la trasformano in urobilinogeni. Gli urobilinogeni insieme con residui intatti vengono escreti con le feci. Una piccola quota viene riassorbita ed escreta con le urine

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA



Metabolismo dell'urobilinogeno

- ☞ La bilirubina coniugata viene secreta dagli epatociti nei canalicoli biliari attraverso un processo ATP-dipendente mediato da un trasportatore multi-specifico di anioni organici: MRP2 (*multi-drug resistance-associated protein 2*) giunta nel lume intestinale, la bilirubina viene deconiugata e ridotta ad urobilinogeno, incolore e idrosolubile
-
- ☞ L'urobilinogeno ha tre diversi destini metabolici:
- la quota maggiore viene ossidata a stercobilina e urobilina ed eliminata con le feci, alle quali conferisce il caratteristico colore bruno
 - una quota minore viene riassorbita a livello intestinale e ritorna al fegato tramite il circolo portale (circolo entero-epatico della bilirubina)
 - una piccola quota riassorbita salta il filtro epatico, ed è eliminata con le urine (colore giallo delle stesse)

Determinazione della bilirubinemia

- ☞ La concentrazione ematica della bilirubina viene determinata mediante metodo fotometrico misurando gli azo-derivati ottenuti dalla reazione (detta di "Van der Bergh") tra la bilirubina e lo ione diazonio dell'acido sulfanilico (diazoreattivo di Ehrlich)
- la **bilirubina coniugata** è idrosolubile e reagisce direttamente con lo ione diazonio (**bilirubina diretta**)
 - la **bilirubina non coniugata** è insolubile in acqua e reagisce con lo ione diazonio solo se viene prima solubilizzata con alcoli o con altri solventi (**bilirubina indiretta**)

Valori di riferimento per la bilirubina nel siero

☞ bilirubina totale	0.1-1.0 mg/dL	1.7-17 µmol/L
bilirubina diretta	0.0-0.2 mg/dL	0.0-3.4 µmol/L
bilirubina indiretta	0.2-0.8 mg/dL	3.4-13.7 µmol/L

ittero

Definizione di ittero

Si definisce ittero la colorazione giallastra della cute e delle mucose dovuta ad accumulo di bilirubina
Si chiama sub-ittero un aumento della bilirubina plasmatica a cui corrisponde una variazione della colorazione solo delle sclere e non ancora della cute e delle mucose apprezzabile ad occhio nudo

👉 Il fenomeno saliente di un disturbo del metabolismo della bilirubina è l'ittero

Perché un ittero cominci a farsi apprezzare clinicamente occorre che la bilirubinemia raggiunga valori di 2-2.5 mg/dL

👉 Sulla base del rapporto tra bilirubina diretta e indiretta, gli itteri si classificano in:

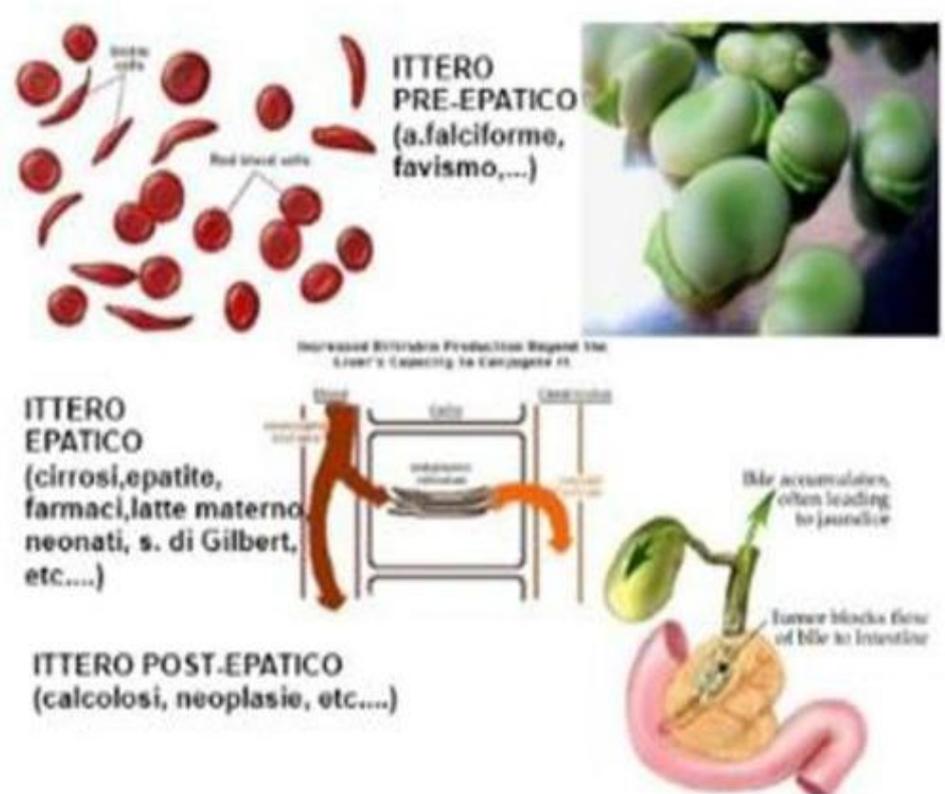
- itteri da iper-bilirubinemia prevalentemente non coniugata, in cui l'80-85% della bilirubina sierica è non coniugata
- itteri da iper-bilirubinemia combinata, in cui la quota sierica coniugata supera il 50%

👉 Nella pratica:

- quando il rapporto tra bilirubinemia coniugata/totale è 0.4 o maggiore sarà presente una iper-bilirubinemia coniugata
- quando il rapporto è inferiore a 0.4 sarà presente una iper-bilirubinemia non coniugata

Gli itteri vengono classificati in base alla patogenesi

- **Ittero pre-epatico**
(o emolitico)
(bilirubina indiretta)
- **Ittero epatico**
(o epatocellulare)
(bilirub. diretta e/o indiretta)
- **Ittero postepatico**
(o ostruttivo/meccanico)
(bilirubina prevalentem.diretta)



Ittero da iper-bilirubinemia non coniugata

Itteri da iper-produzione di bilirubina

- emolisi
- eritropoiesi inefficace
- degradazione dell'eme in raccolte extra-vascolari di eritrociti (es.: ematomi di vaste proporzioni)

Itteri da difetti della captazione epatica

- assunzione di farmaci o mezzi di contrasto che provocano una inibizione competitiva del legame tra bilirubina e ligandina
- deficit di ligandina (es.: sindrome di Gilbert)

Itteri da ridotta o assente attività glucuronil-transferasica

- ittero fisiologico del neonato
 - sindrome di Gilbert
 - sindrome di Crigler-Najjar I e II
-

1. Itteri da iper-produzione di bilirubina

Emolisi

 La produzione di eritrociti da parte del midollo in seguito ad emolisi può aumentare al massimo fino ad 8 volte; pertanto, l'emolisi da sola non produce mai valori di bilirubinemia superiori a 4-5 mg/dL

Nei casi di emolisi protratta si possono formare calcoli costituiti da sali di bilirubina nella colecisti o nelle vie biliari

Le anemie emolitiche che più spesso provocano questa forma di ittero sono

- la sferocitosi ereditaria
 - l'anemia falciforme
 - l'anemia da deficit enzimatici (G6PD, glucoso-6-fosfato deidrogenasi)
-

Eritropoiesi inefficace

 Alcune anemie sono caratterizzate da un significativo aumento dell'eritropoiesi inefficace, che può arrivare a produrre fino al 70% della bilirubina totale; anche in questi casi l'ittero è comunque sempre modesto

- talassemia major
 - anemie francamente megaloblastiche
-

Degradazione extra-vascolare

 Itteri di lieve entità possono anche derivare dalla degradazione dell'eme in raccolte extra-vascolari di eritrociti

- estesi infarti tessutali (soprattutto polmonari)
 - emorragie interne (dalla rottura di un aneurisma dell'aorta allo stilloidio da errate manovre per il posizionamento di un catetere)
 - ematomi di grandi dimensioni
-

2. Itteri da ridotta o assente attività glucuronil-transferasica

Ittero fisiologico del neonato

Questa forma di ittero è provocata da un deficit transitorio di glucuronil-transferasi

- Nella vita intra-uterina la bilirubina viene eliminata dalla placenta: alla nascita l'attività glucuronil-transferasica è fisiologicamente ridotta, e ciò giustifica l'insorgenza dell'ittero
- Il 97% dei nati a termine ha una iperbilirubinemia tra la II e la V giornata: generalmente non supera i 5 mg/dL e regredisce entro due settimane. In casi eccezionali (in neonati prematuri) i livelli di bilirubina possono essere superiori
- Quando si superano i 20 mg/dL si può avere l'ittero nucleare, causato dal passaggio di bilirubina attraverso una immatura barriera emato-encefalica e precipitazione della stessa nei nuclei encefalici della base, ricchi di lipidi, e in altre aree cerebrali

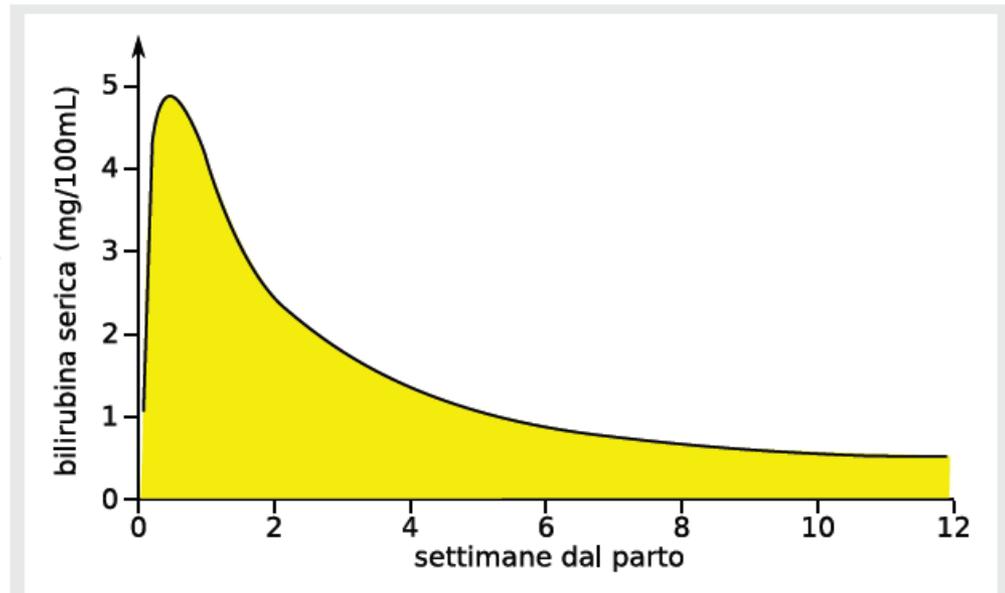
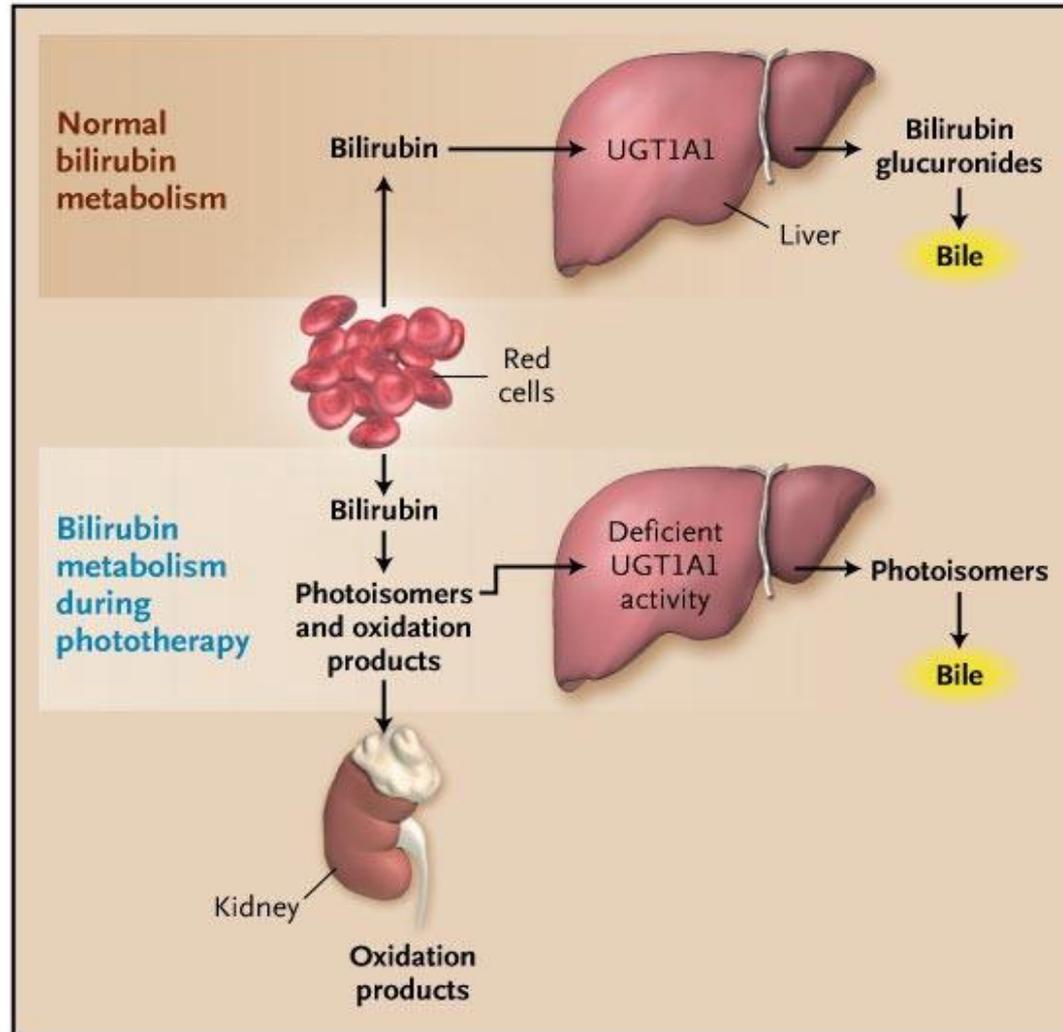


Figura 4.3. Ittero fisiologico del neonato. Da [Barbieri \(2012\)](#)

- ☞ La **maturazione enzimatica** può essere stimolata dalla somministrazione di barbiturici al neonato o alla madre
- Nei pazienti con valori particolarmente alti di bilirubinemia si ricorre alla fototerapia: sottoposta ad intensa illuminazione con luce bianca o azzurra, la bilirubina si trasforma in una serie di isomeri idrosolubili (foto-isomerizzazione) che vengono eliminati con la bile anche senza coniugazione

Normal Bilirubin Metabolism and Bilirubin Metabolism during Phototherapy.



Sindrome di Gilbert

 La sindrome di Gilbert è una malattia ad eziologia genetica. Le sue principali caratteristiche sono:

- è una comune condizione benigna (2-7% della popolazione), ma cronica, solitamente reperto occasionale nel corso di un esame ematologico di routine.
 - di norma non richiede interventi terapeutici
 - l'importanza della diagnosi è per tranquillizzare il paziente e per evitare ulteriori indagini non necessarie
 - è causata da una mutazione del gene *HUG-BR1* (uridina-difosfato glucuronil-transferasi 1), mutazione che riduce l'attività transferasica dal 65 al 90%
 - i valori di bilirubina sono solitamente tra 1.2 e 3 mg/dL; solo raramente superano i 5 mg/dL, restando comunque sempre inferiori ai 6 mg/dL
 - l'ittero è per lo più asintomatico e solo raramente è accompagnato da affaticamento, malessere e dolore addominale
 - l'iper-bilirubinemia è accentuata da stress quali sforzo fisico, febbre, malattie infettive, stati post-operatori (spesso per interventi odontoiatrici), digiuno e assunzione di elevate quantità di alcool
 - un aspetto che può essere usato a scopo diagnostico è l'aumento della bilirubina sierica a seguito di un digiuno prolungato o di un regime di restrizione calorica
 - la somministrazione di fenobarbitale riduce la bilirubinemia fino a riportarla ai valori normali
 - alcune forme sono dovute ad un deficit di ligandina
-

Sindrome di Crigler-Najjar

Sindrome di Crigler-Najjar I

- condizione autosomica recessiva causata da una mutazione del gene *HUG-BR1* che determina la completa assenza di attività glucuronil-transferasica
- l'iper-bilirubinemia è elevata (20-50 mg/dL); si presenta nel neonato ed è permanente
- prima della fototerapia la malattia portava a morte nei primi anni di vita per encefalopatia da bilirubina; con l'avvento della fototerapia e del trapianto di fegato la prognosi di questi pazienti è notevolmente migliorata. In questi casi, il trattamento con fenobarbitale non ha alcun effetto perché manca una glucuronil transferasi attiva da indurre

Sindrome di Crigler-Najjar II

- malattia autosomica prevalentemente recessiva causato da una mutazione del gene *HUG-BR1* che determina un deficit enzimatico severo ma non assoluto
 - il quadro clinico può variare da paziente a paziente
 - l'encefalopatia da bilirubina è rara
 - solitamente l'ittero può rimanere latente fino all'adolescenza, con valori di bilirubinemia tra 6 e 20 mg/dL
 - la terapia di elezione è con fenobarbitale, che riduce la bilirubinemia del 25%
-

Ittero da iper-bilirubinemia coniugata

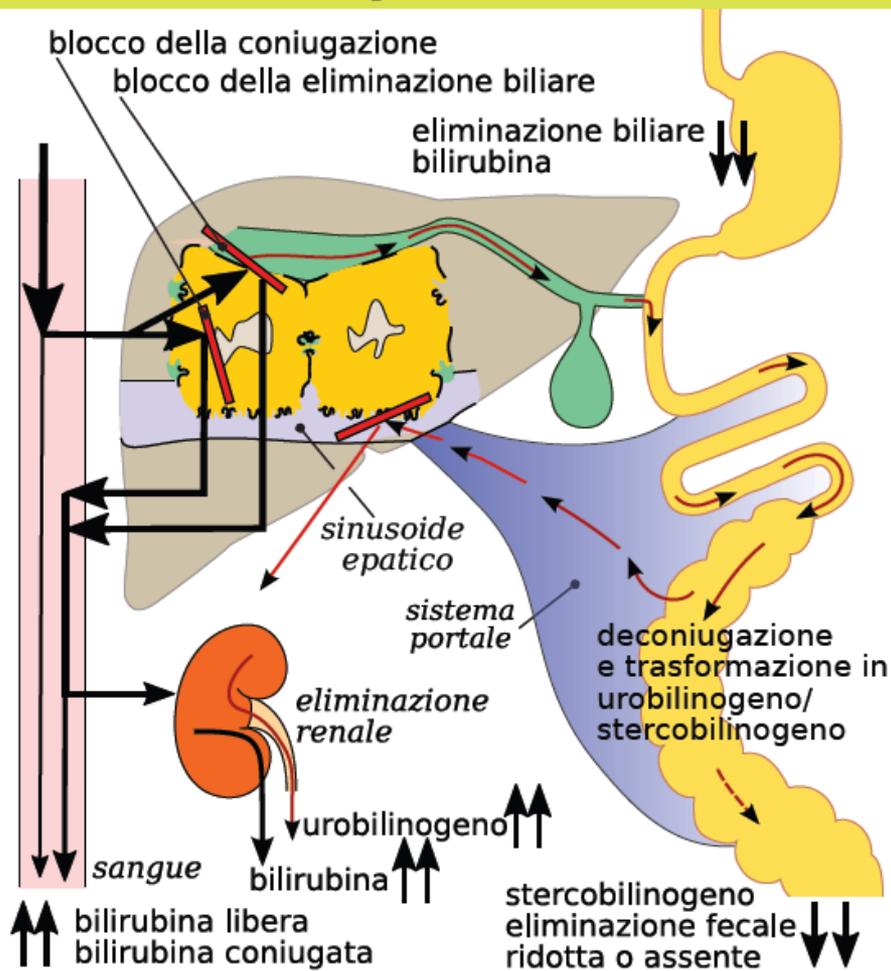
● *Itteri da difetti ereditari della funzione escretoria epatica:*

- sindrome di Dubin-Johnson
- sindrome di Rotor

● *Itteri da difetti acquisiti della funzione escretoria epatica:*

- malattie epato-cellulari: epatiti/cirrosi
 - ostruzione delle vie biliari
-

ittero epato-cellulare



ittero ostruttivo

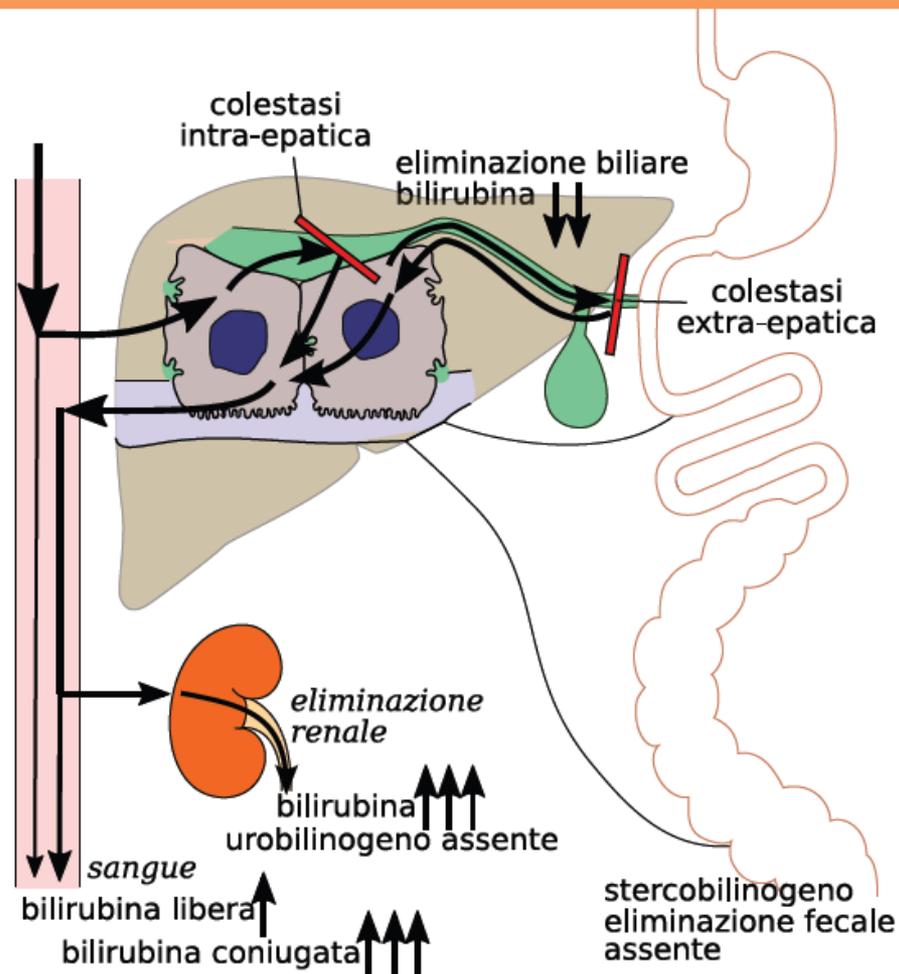


Figura 4.4. Ittero epato-cellulare

Figura 4.5. Ittero ostruttivo

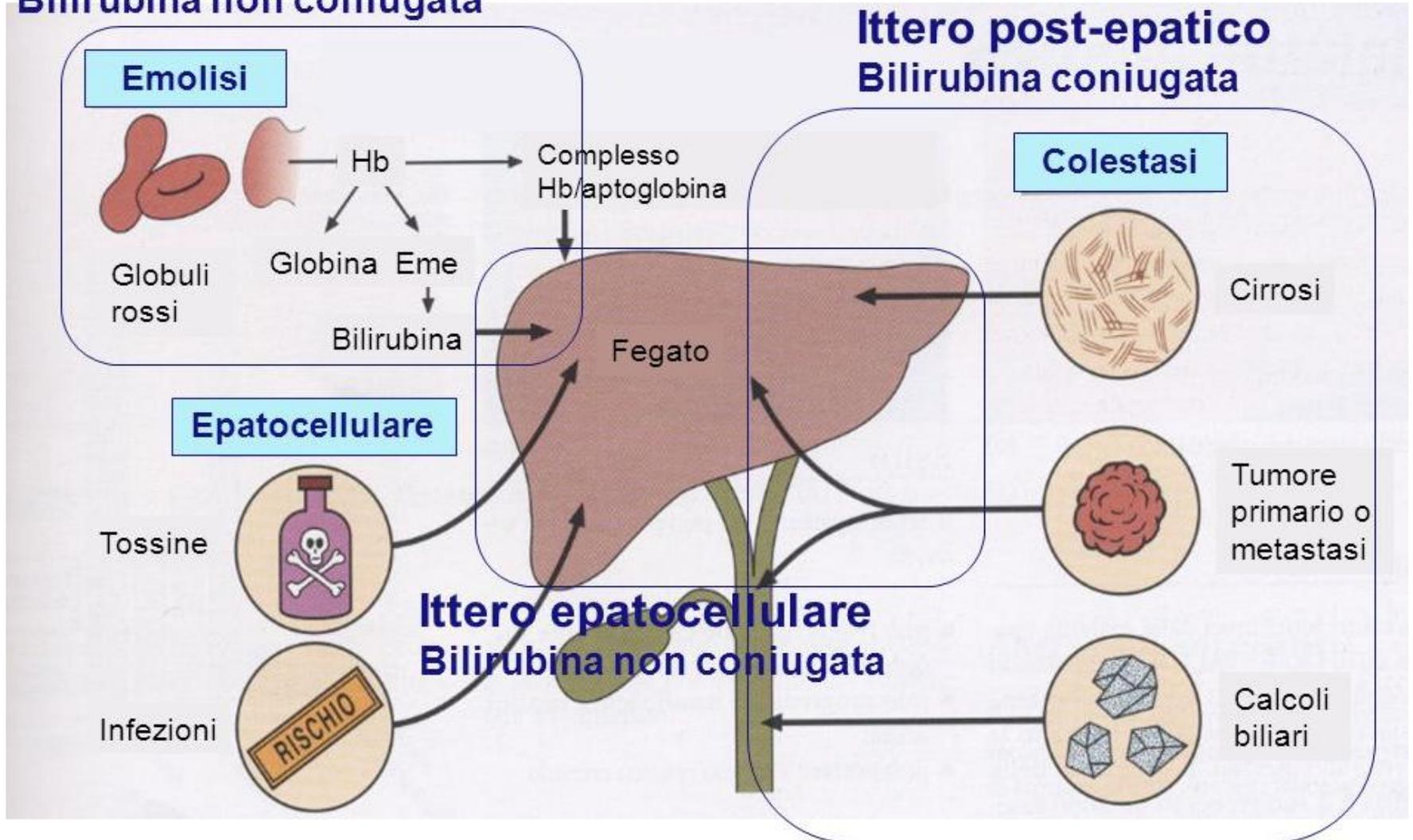
Cause ed effetti

Ittero pre-epatico

Bilirubina non coniugata

Ittero post-epatico

Bilirubina coniugata



Proteine sieriche indicatrici di danno epatico

- 👉 Le proteine sieriche indicatrici (marcatori) di patologia epatica si possono dividere in due categorie
- proteine che normalmente non devono essere presenti nel siero se non in tracce (es.: ammino-transferasi)
 - proteine plasmatiche prodotte dal fegato la cui concentrazione cambia in presenza di epatopatia

ENZIMI SIERICI INDICATORI DI DANNO EPATO-CELLULARE: AMMINO-TRANSFERASI (TRANSAMMINASI)

Aspartato ammino-transferasi (AST) o transamminasi glutamminico-ossalacetica sierica (SGOT)

- 👉 Aspartato ammino-transferasi (AST) o transamminasi glutammico-ossalacetica sierica (SGOT): trasferisce il gruppo amminico dall'acido aspartico all'acido α -chetoglutarico determinando la sintesi di acido ossalacetico
- Presente sia nei mitocondri sia nel citosol delle cellule di diversi tessuti tra cui fegato, miocardio, muscolo scheletrico, reni, cervello, pancreas, polmoni, leucociti e eritrociti (in ordine decrescente di concentrazione)

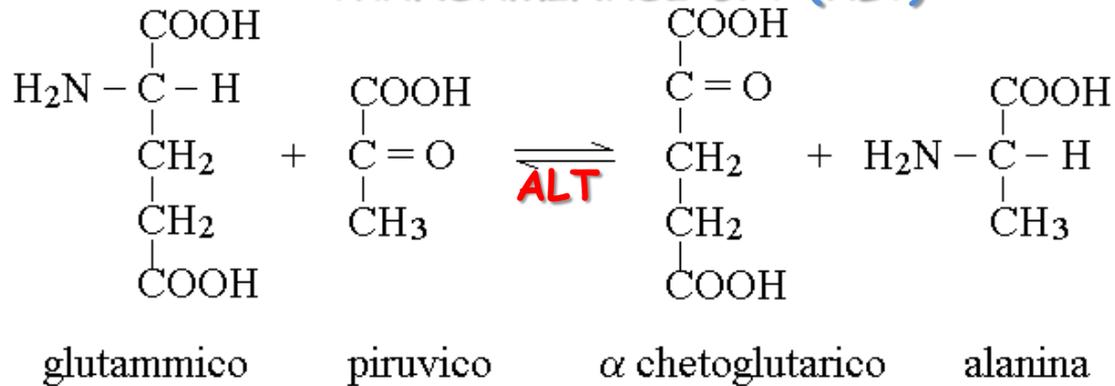
Alanina ammino-transferasi (ALT) o Transamminasi glutammico- piruvico sierica (SGPT)

- 👉 Alanina ammino-transferasi (ALT) o transamminasi glutammico- piruvico sierica (SGPT): trasferisce il gruppo amminico dall'alanina all'acido α -chetoglutarico determinando la sintesi di acido piruvico
- Presente principalmente nel citosol degli epatociti e delle cellule renali

Rapporto AST/ALT (SGOT/SGPT)

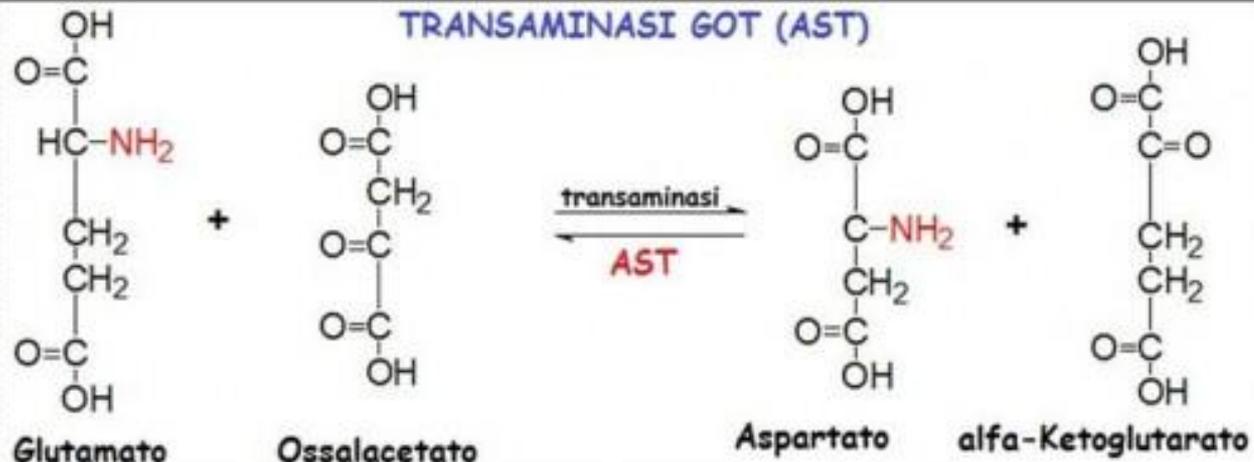
- 👉 Se il rapporto AST/ALT (SGOT/SGPT) è:
- <1 è indicativo di epatite virale
 - >2 è indicativo di epatite alcolica

TRANSAMINASI GPT (ALT)



Alanina Transaminasi
(Glutammico-Piruvico
Tansaminasi)

TRANSAMINASI GOT (AST)



Aspartato Transaminasi
(Glutammico-Ossalacetico
Tansaminasi)

- Le transaminasi differiscono tra loro per l'aa su cui agiscono ma sono tutte specifiche per l' ***α -chetoglutarato*** come accettore => questo consente di convogliare i gruppi NH₂ provenienti da tutti gli aa su un singolo α -chetoacido, mentre gli scheletri carboniosi residui che costituiscono l' *α -chetoacido corrispondente dell'aa deaminato*, vengono avviati alla demolizione ossidativa lungo il ciclo di Krebs.
- Sempre a livello degli epatociti dal *glutammato* così formato viene liberato ione **ammonio** grazie alla **glutammato deidrogenasi** che libera NH₃ rigenerando l' α -chetoglutarato che può essere riutilizzato nel processo di deaminazione. Si ha in questo modo la deaminazione completa degli aa che si conclude con lo **smaltimento dell'NH₃ che è tossico**, attraverso il ciclo dell'urea o dell'O.C.A (ornitina/citrullina/arginina) in cui viene sintetizzata urea dal fegato e smaltita con le urine.

Enzimi sierici indicatori di colestasi

Fosfatasi alcalina (ALP)

 Fosfatasi alcalina (*alkaline phosphatase*, ALP): appartiene alla classe delle idrolasi: a pH alcalino rimuove i gruppi fosfato da proteine e da altre molecole

Si distinguono 4 forme iso-enzimatiche organo specifiche:

- epatica
- ossea
- placentare
- intestinale

La forma epatica facilita il trasporto dei sali biliari: quando i sali biliari si accumulano nelle vie biliari per una colestasi, la sua sintesi viene indotta

γ -Glutammina-transpeptidasi (γ -GT)

 γ -Glutammina-transpeptidasi (γ -GT): trasferisce radicali -glutammilici da diversi peptidi a L-amminoacidi o ad altri peptidi

Indice molto sensibile di malattia epatica ma poco specifico, in quanto aumenta in condizioni quali l'obesità, il diabete e l'alcolismo cronico, ed in corso di malattie pancreatiche, cardiache, renali e polmonari

Tabella 9.2 Criteri per la tossicità epatica indotta da farmaci basati su dati enzimatici secondo il Council of International Organizations of Medical Sciences (1990)*

Tipo di danno	Alanina amminotransferasi (ALT)	Fosfatasi alcalina (ALP)	Rapporto ALT/ALP
Epatocellulare	$>2 \times \text{LSR}$	$<\text{LSR}$	≥ 5
Colestatico	$<\text{LSR}$	$>2 \times \text{LSR}$	≤ 2
Misto	$>2 \times \text{LSR}$	$>2 \times \text{LSR}$	2-5

*I valori di enzima sono espressi come multipli del limite superiore di riferimento (LSR) nel siero.

ENZIMI INDICATORI DI PATOLOGIE EPATICHE

Tabella 4.1. Enzimi indicatori e patologie epatiche. ALP: fosfatasi alcalina; ALT: alanina ammino-transferasi; AST: aspartato ammino-transferasi

epatopatie	ALT e AST ↑↑↑ ALP ↑	colangiopatie	ALT ↑↑ AST-ALP ↑
acuta (presente da <6 mesi)	● epatite virale (A, B, C)	atresia delle vie biliari	● genetica
	● epatite alcolica		● colelitiasi
	● epatite tossica		● colangite
	● danno ischemico		● colangite sclerosante
cronica (presente da >6 mesi)	● epatite virale (B, C)	ostruzione delle vie biliari	● cirrosi biliare primitiva
	● farmaci		● fibrosi stenosante
	● epatite alcolica		● carcinoma del pancreas
	● steatosi non-alcoolica		● pancreatite
	● epatite autoimmune		● epato-carcinoma
	● disturbi metabolici		
		compressione delle vie biliari	

Funzione sintetica del fegato

Albumina e globuline

☞ La maggior parte delle proteine sieriche è sintetizzata dal fegato, mentre le **γ-globuline** sono prodotte da linfociti e plasmacellule contenute sia negli organi emolinfo-poietici che diffusamente presenti nello stroma di quasi tutti i tessuti

☞ Nel corso di malattie epatiche di lunga durata si verifica

- una diminuzione della concentrazione delle proteine plasmatiche totali e, in particolare, dell'**albumina**, che rappresenta la principale proteina plasmatica prodotta dal fegato
- un aumento delle γ-globuline

si osserva pertanto

- una inversione del rapporto albumina/globuline (normalmente tra 1.2 e 1.7) che scende facilmente sotto alla unità e può anche arrivare a 0.5
-

Fattori della coagulazione

👉 Il fegato sintetizza la maggior parte dei fattori che intervengono nel processo di coagulazione del sangue

👉 Stati di grave insufficienza epatica determinano pertanto una ridotta produzione dei fattori della coagulazione e, conseguentemente

- un allungamento del **tempo di protrombina (PT)** o **tempo di Quick** (*test* che valuta l'efficacia della via estrinseca e comune della coagulazione)
 - un allungamento del **tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)** (*test* che valuta l'efficacia della via intrinseca e comune della coagulazione)
-

👉 Il fattore VII è tra i fattori della coagulazione quello con più breve emivita

- è quindi il primo a diminuire nel sangue periferico di pazienti con un deficit funzionale epatico
 - poiché la carenza di questo fattore causa un allungamento del PT, nei deficit funzionali epatici il PT risulterà alterato più precocemente dell'aPTT
-

INSUFFICIENZA EPATICA

Tabella 4.2. Insufficienza epatica: dati di laboratorio. ALT: alanina ammino-transferasi; AST: aspartato ammino-transferasi; INR: international normalised ratio (rapporto internazionale normalizzato)

↑ bilirubina diretta e indiretta	deficit di coniugazione e secrezione
ipo-albuminemia	diminuita sintesi
↑ ALT e AST	danno acuto: innalzamento anche di 100 volte
ammoniemia	alterazione ciclo dell'urea
ipoglicemia	deficit gluconeogenesi
PT prolungato (INR)	deficit sintesi, malassorbimento di vitamina K
trombocitopenia (piastrinopenia)	deficit di trombopoietina
anemia	perdite da rottura di varici esofagee, ridotta produzione midollare
↑ creatinina e BUN (<i>blood urea nitrogen</i>)	diminuzione dell' <i>output</i> urinario

Tumore del fegato e cirrosi: il carcinoma epatocellulare,

Cause e fattori di rischio

Cirrosi principali cause risiedono nell'abuso alcolico e nelle epatiti da virus B e C.

Alcol

Nel fegato i metaboliti tossici dell'alcol avviano un processo di infiammazione.

Virus dell'epatite B

l'infezione cronica da HBV rappresenta la causa più comune di HCC. Nel momento in cui l'epatopatia cronica evolve in cirrosi, il rischio di sviluppare un HCC aumenta di 1.000 volte. Il meccanismo con cui il virus dell'epatite B provoca il carcinoma epatocellulare si ritiene sia legato ad un insulto combinato, dato dall'infiammazione cronica del tessuto epatico e dall'integrazione del genoma virale nel DNA degli epatociti.

Virus dell'epatite C

alti tassi di infezione epatica cronica, circa l'80% dei soggetti infetti.

Emocromatosi

Aflatossine agenti cancerogeni epatici (metaboliti secondari prodotti da funghi della specie *Aspergillus*), spesso rilevati in prodotti alimentari

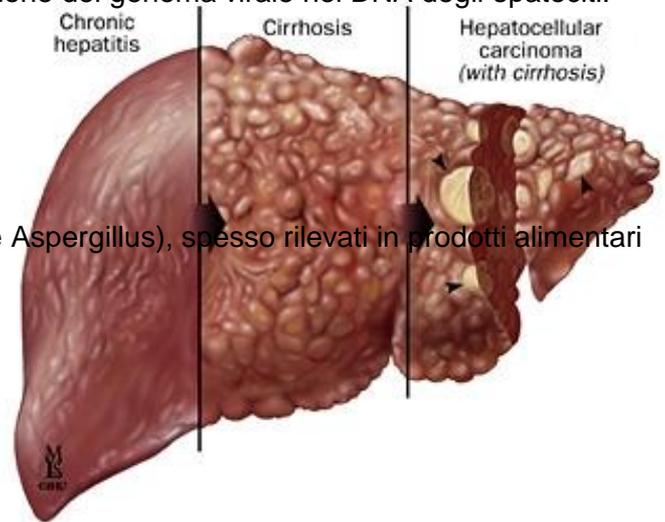
Associazioni (rare) con altre condizioni cliniche

- Cirrosi biliare primitiva,
- Uso di steroidi androgeni,
- Colangite sclerosante primitiva,
- Deficit di alfa1-antitripsina,
- Thorotrast (un mezzo di contrasto radioattivo utilizzato fino agli anni '50),
- Uso di contraccettivi orali,
- Porfiria cutanea tarda,
- Obesità e Diabete, indicati come fattori di rischio per il carcinoma epatocellulare, molto probabilmente attraverso lo sviluppo di una **steatoepatite non alcolica (NASH, NonAlcoholic SteatoHepatitis)**.

Esami di laboratorio

L'**Alfa-fetoproteina** (AFP) è elevata nel 75% dei casi. Analogamente a molti biomarcatori, l'AFP non è tumore-specifica, perciò è considerata inadeguata (per sensibilità e specificità)

bilirubina totale, aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP), albumina, tempo di protrombina.



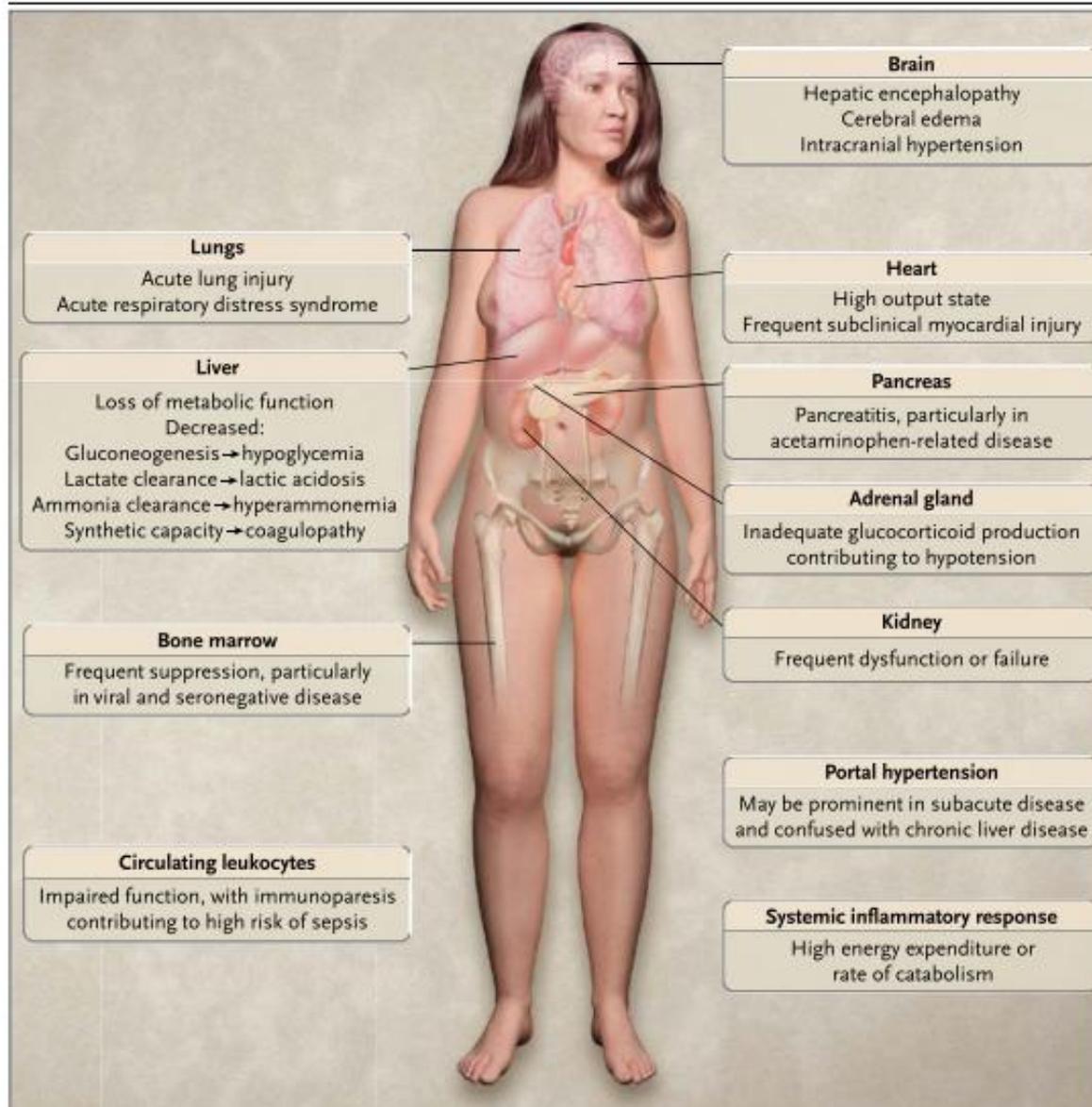


Figure 1. Clinical Features of Acute Liver Failure.