

Fisiopatologia del Fegato

Ittero



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

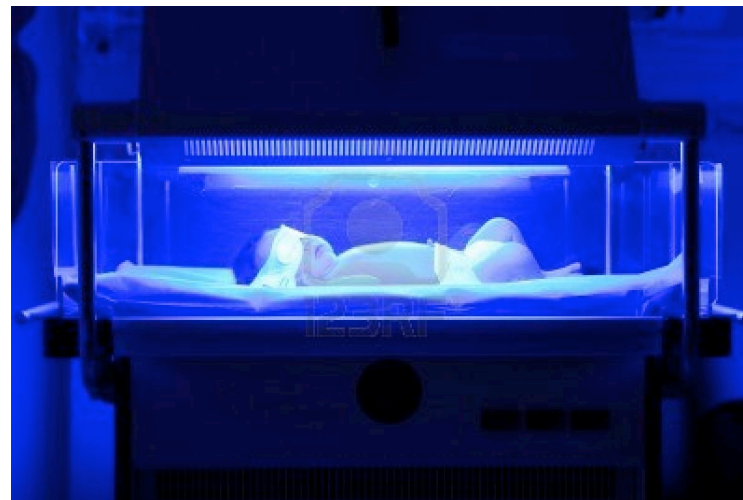
e-mail: mromano@units.it



Ittero



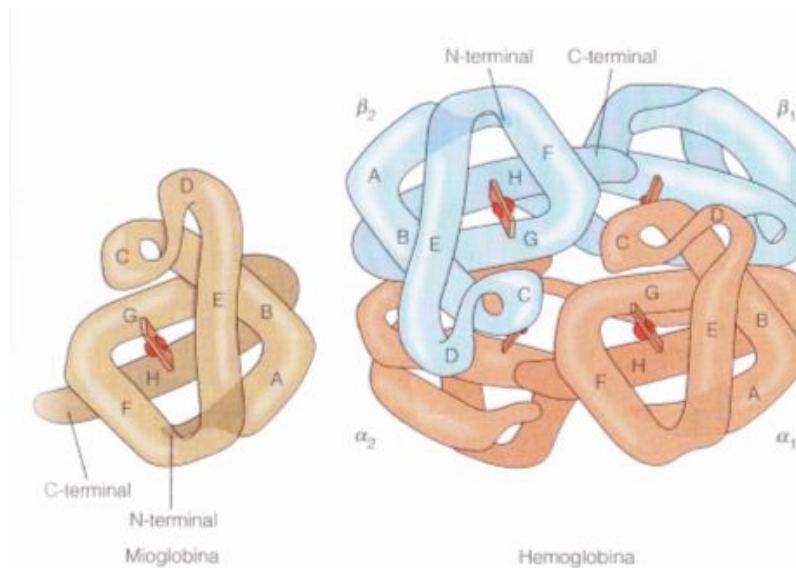
- **Ittero:** colorazione giallastra della pelle, delle sclere e delle mucose causata dall'eccessivo innalzamento dei livelli di bilirubina nel sangue.
- Affinché l'ittero sia visibile => **livello di bilirubina >2.5 mg/dL**
- **Sub-ittero:** osservabile esaminando le sclere alla luce naturale (**valori della bilirubina sierica: 1.5 – 2.5 mg/dl**)
- L'ittero è una condizione parafisiologica nel neonato, mentre è frequentemente segno di patologia nell'adulto.



L'Importanza di essere... mioglobina & emoglobina

La mioglobina è un ottimo sistema per immagazzinare O_2
-si lega all' O_2 anche a basse pO_2 e lo lega strettamente.

L'emoglobina è un ottimo sistema per trasportare l' O_2
- Si carica di O_2 quando pO_2 è alta e cede O_2 quando pO_2 è bassa.

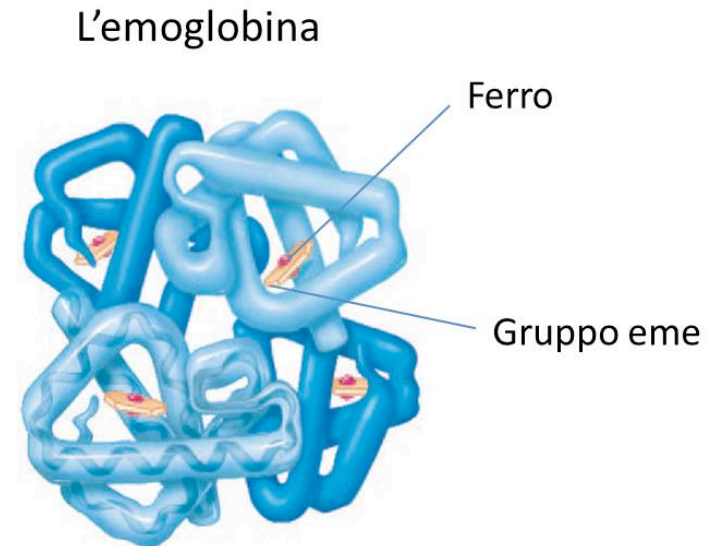


Emoglobina (Hb)

Proteina tetramericata composta da una parte **NON proteica** ed una **proteica**

Gruppo eme → contiene un atomo di ferro che lega reversibilmente l'ossigeno

Parte proteica costituita da 4 catene polipeptidiche uguali due a due (2 catene di tipo α e 2 catene di tipo non- α)



Emoglobine embrionali :

Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$)

Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$)

Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$)

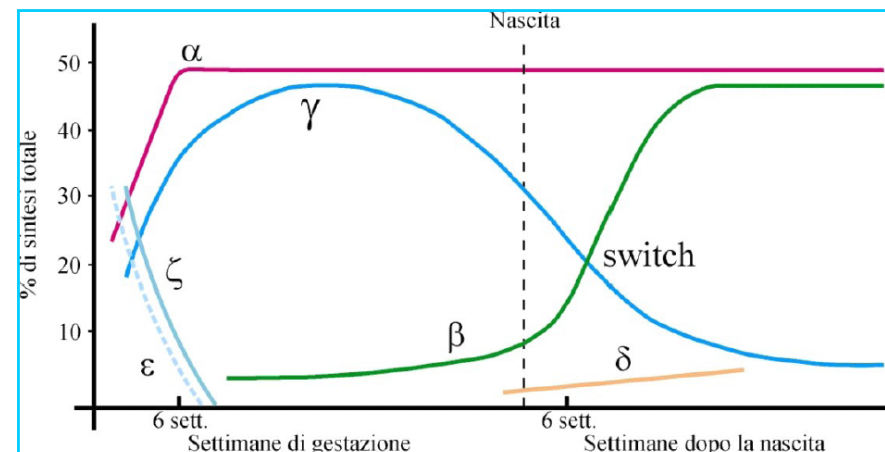
Emoglobina fetale :

Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)

Emoglobine adulte :

Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)

Hb A ($\alpha_2\beta_2$)



Produzione dei vari tipi di catene globiniche nelle diverse fasi della vita di un individuo

Il paradosso fetale

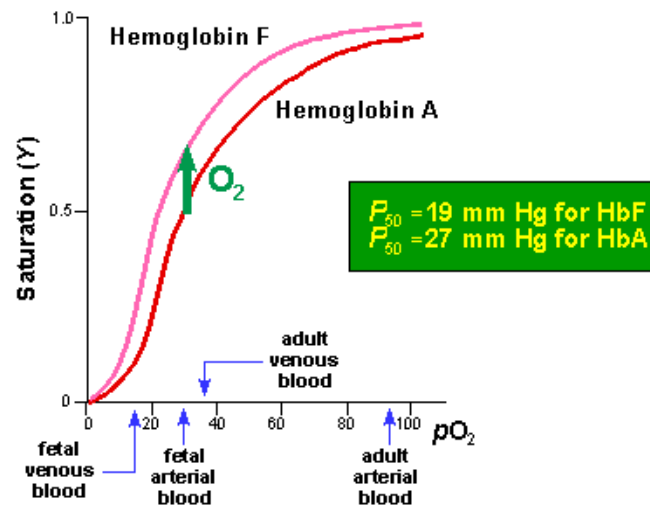
Il feto deve ottenere ossigeno dal sangue materno attraverso la placenta => scambio può avvenire grazie al fatto che il sangue fetale presenta un'affinità maggiore rispetto al sangue della madre

Come è possibile?

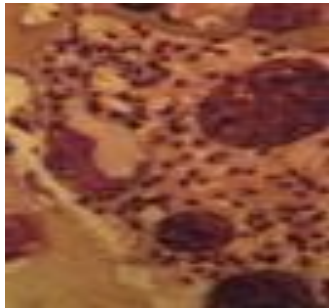
Il sangue fetale contiene un tipo di emoglobina differente rispetto a quella dell'adulto (HbA), l'HbF infatti è costituita da un tetramero di tipo $\alpha_2\gamma_2$. La subunità γ differisce rispetto alla β -globina in quanto presenta un residuo neutro di serina al posto del residuo carico His¹⁴³.

Questa differenza fa sì che l'HbF leghi l'ossigeno con maggiore affinità

Comparison of Fetal and Adult Hemoglobins



Catabolismo dell'Eme e formazione della bilirubina



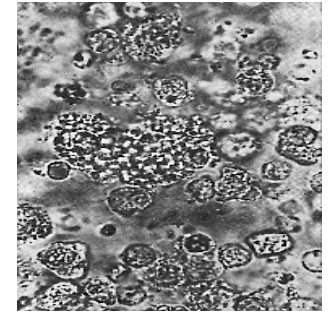
Sistema Reticolo Endoteliale

Distruzione di eritrociti senescenti

80-85%

Distruzione di eritrociti in maturazione

15-20%



Midollo Osseo

Turnover dell'eme e dei suoi prodotti

1 emoglobina

eme

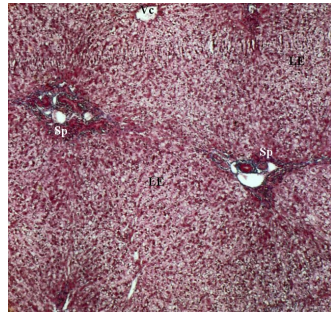
globina

Eme ossigenasi

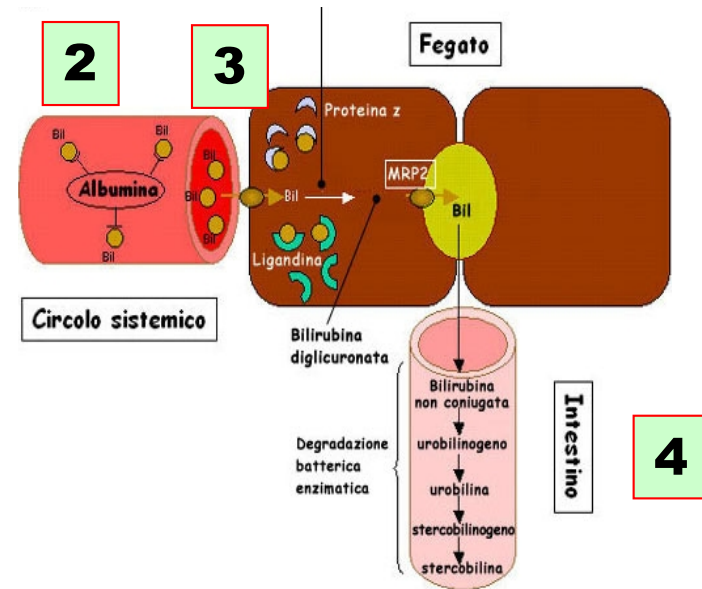
biliverdina

Biliverdina riduttasi

bilirubina



Fegato



4

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

Si può dividere in 4 fasi:

1. Produzione

2. Trasporto ematico

3. Metabolismo epatico

a. Captazione

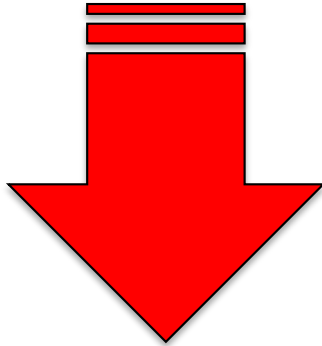
b. Glucurono-coniugazione

c. Escrezione

4. Metabolismo intestinale

PRODUZIONE

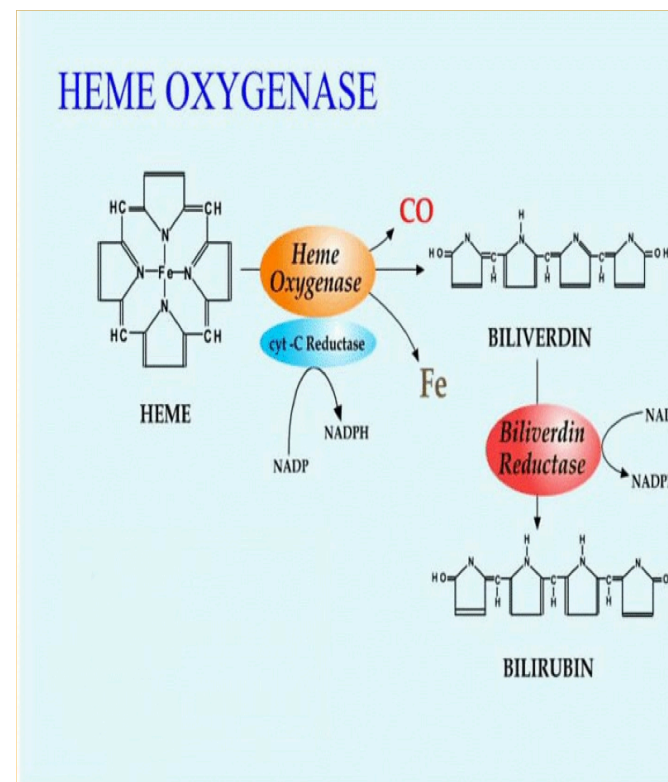
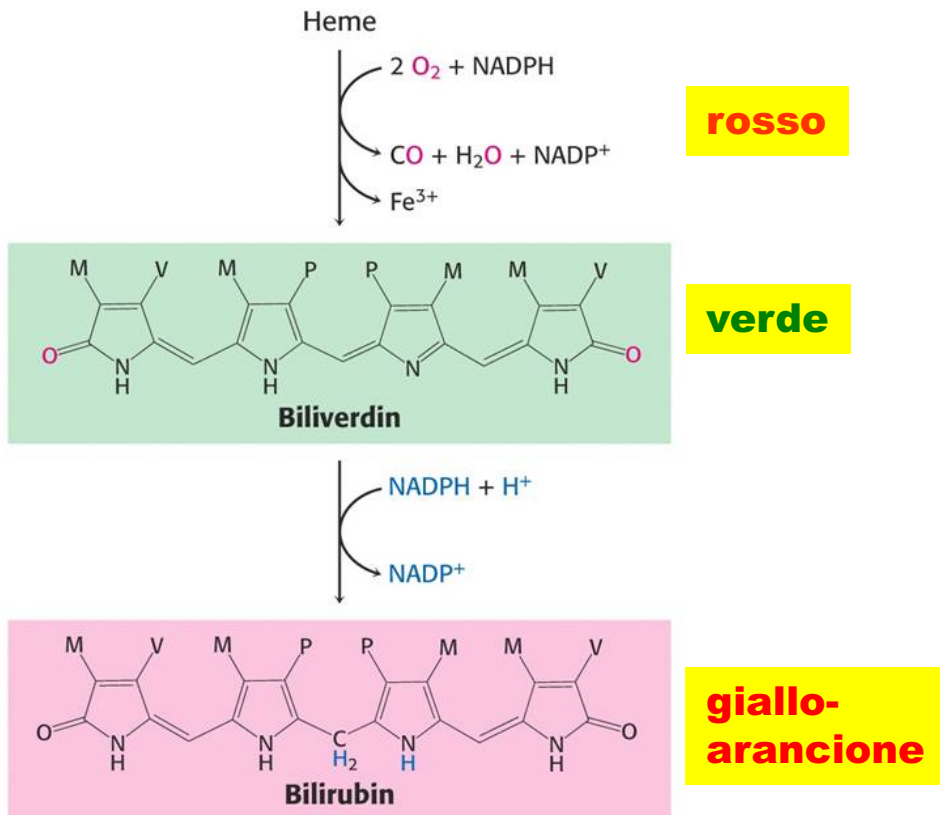
**Bilirubina
prodotta
giornalmente**



250-350 mg/24h

- Quota emocateretica 70-75%
- Quota eritropoietica 6-8%
- Quota epatica 20-25%
- Emoproteine di fegato e rene (es. P450)

Catabolismo dell'Eme e formazione della bilirubina



Eme => trasformato in bilirubina

75% della bilirubina deriva dall'emoglobina degli eritrociti vecchi che vengono fagocitati dai macrofagi della milza, del fegato e del midollo osseo

1.2 10⁸ eritrociti /ora distrutti (6g di emoglobina /die)

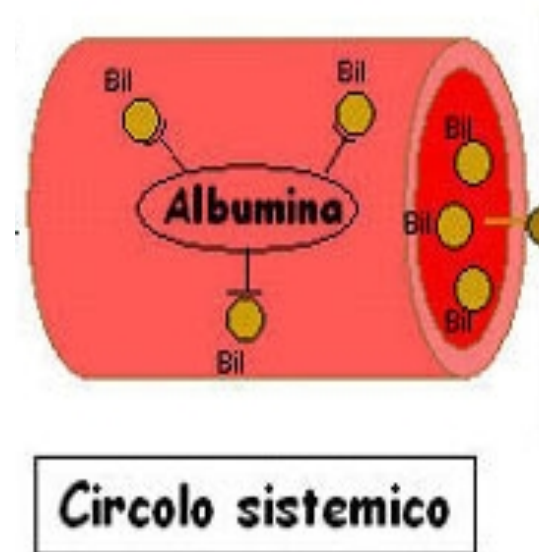
Concentrazione plasmatica di bilirubina: 1 mg/dl

Se [bilirubina] \geq 2.5 mg/dl => ittero (riconoscibile dalla colorazione gialla della pelle)

TRASPORTO EMATICO

La bilirubina così prodotta
(**non coniugata o indiretta**)
è
LIPOSOLUBILE

- Per trasportato nel plasma necessita di un carrier: **ALBUMINA**
- Legame covalente (albumina+bilirubina) impedisce il passaggio nei tessuti (pericoloso soprattutto nel SNC nei bambini per neurotossicità).

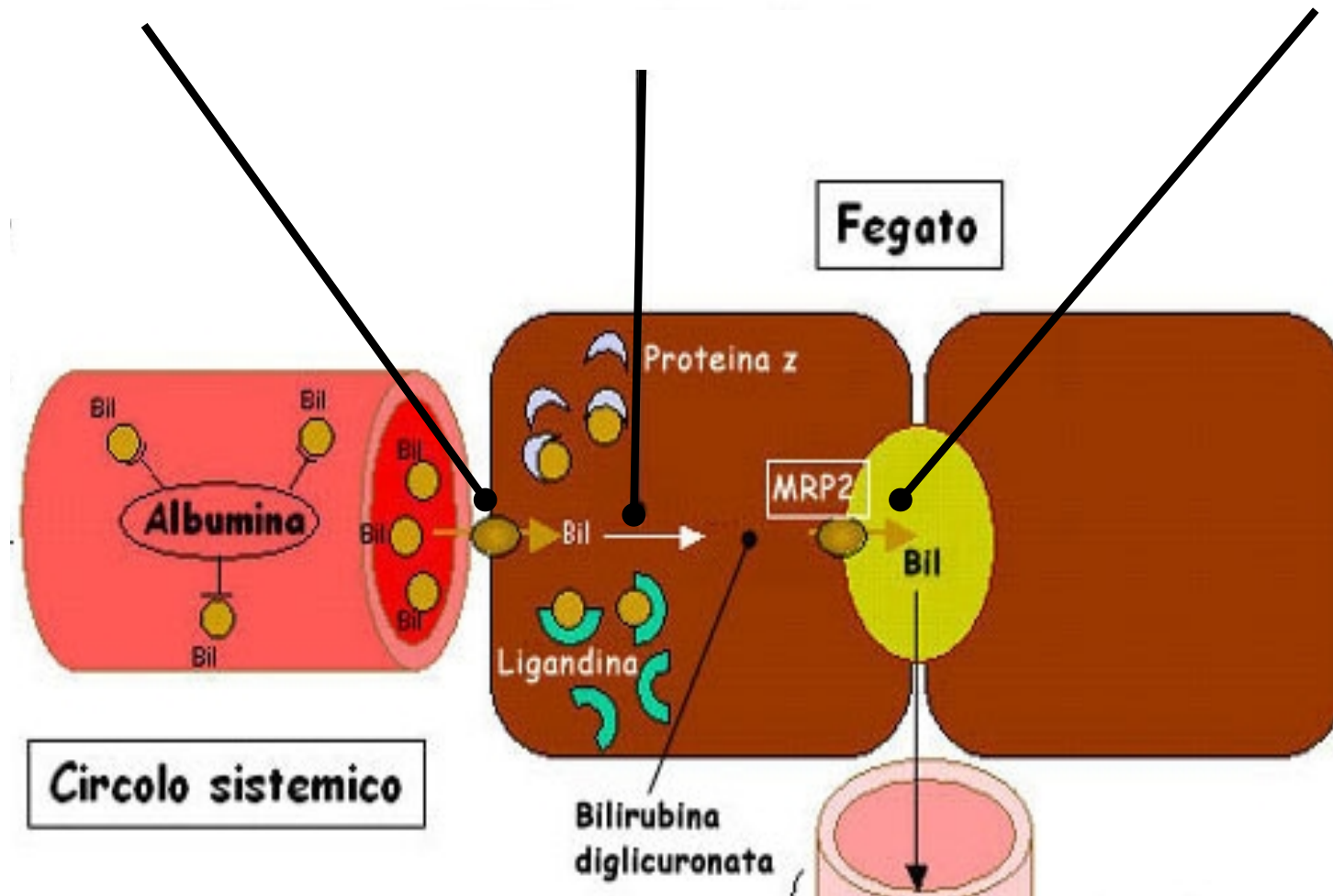


METABOLISMO EPATICO

a. Captazione

b. Coniugazione

c. Escrezione

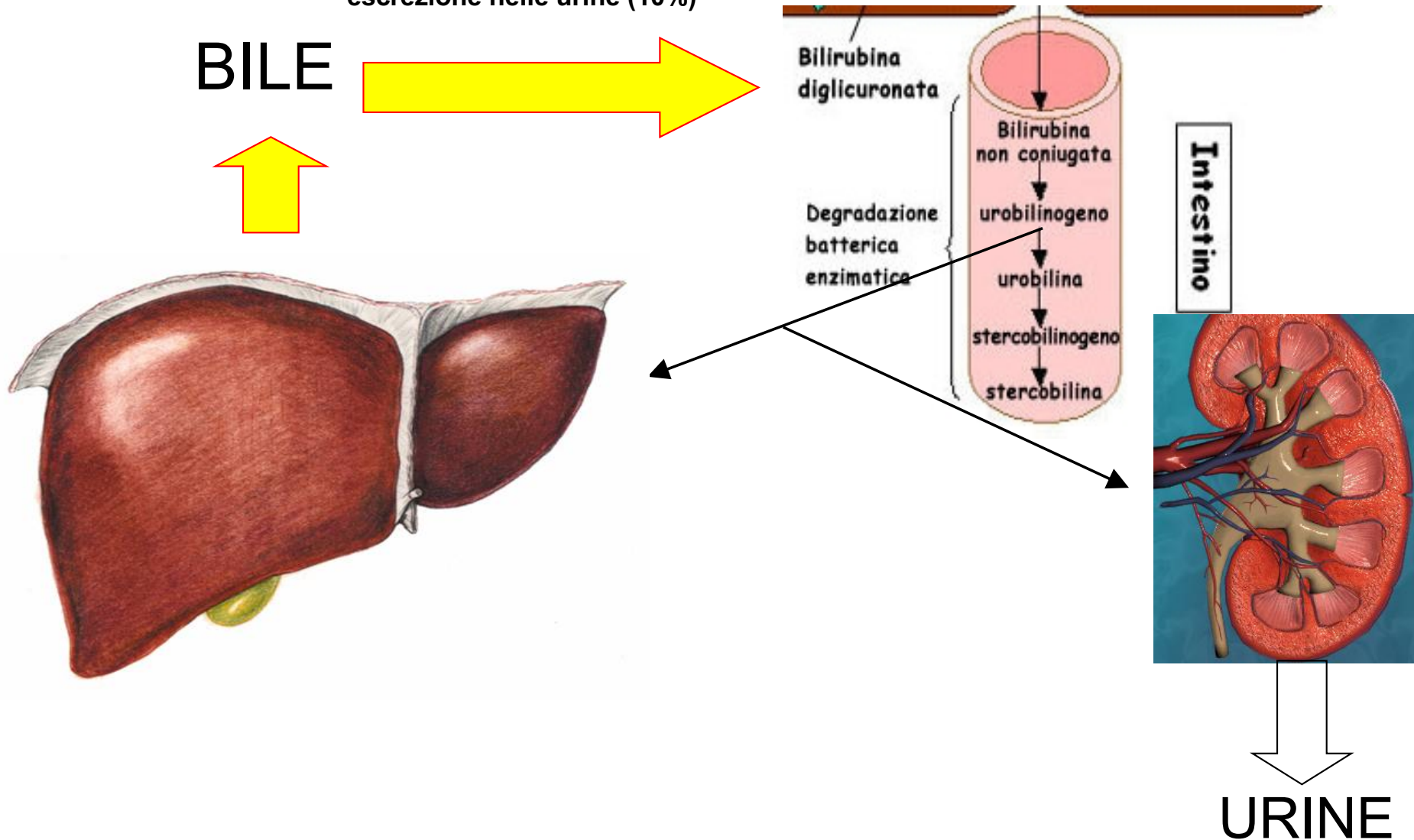


Microbiota intestinale: **Bilirubina => UROBILINOGENO**

=>>>>

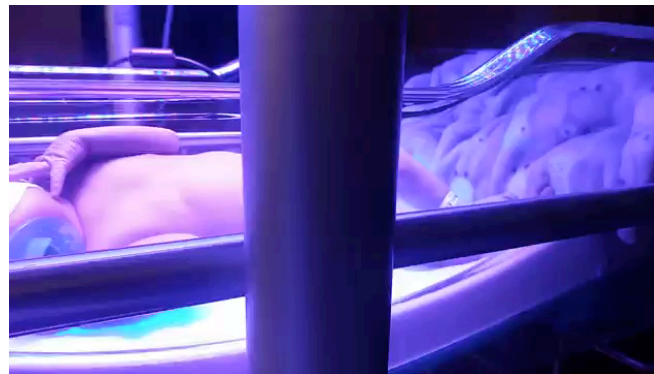
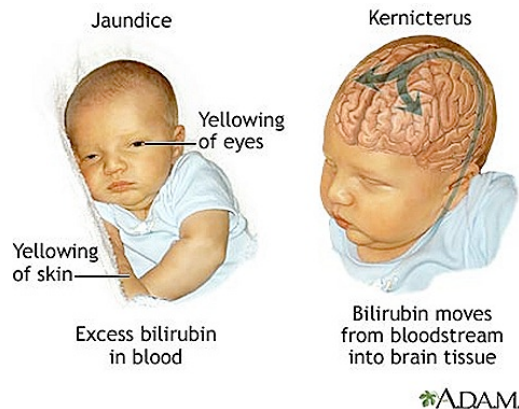
METABOLISMO INTESTINALE

1. **Escrezione fecale (stercobilina):** Deconiugazione–ileo/colon
2. **Riassorbimento nel circolo ematico (CIRCOLO ENTERO-EPATICO)** e
 - ritorno al fegato → bile
 - escrezione nelle urine (10%)



ITTERO neonatale

- ✓ Considerato fisiologico
- ✓ Interessanza: circa 50% dei neonati a termine
circa 80% dei neonati pretermine
- ✓ Causato da aumentata emocateresi, non supportata dalle capacità epatiche (fegato ancora immaturo).
- ✓ Insorgenza: seconda/terza giornata e può durare fino a 8 giorni nei neonati a termine e fino a 14 nei pretermine.
- ✓ Livelli di bilirubina solitamente si assestano senza alcun intervento.
- ✓ Fototerapia con luce blu.
- ✓ **Kernicterus:** [bilirubina] > 20–25 mg/dL
=> tossicità sul sistema nervoso centrale permanente



ITTERO neonatale patologico

Emolisi da incompatibilità di Rh

Percentuali di ittero nucleare in bambini con emolisi da incompatibilità di Rh, a seconda dei livelli di Hb

Livelli di bilirubina in mg/dL	Percentuale di bambini con ittero nucleare
10-24 mg/dL	8%
25-29 mg/dL	33%
30-40 mg/dL	73%

Caratteristiche legate al passaggio della bilirubina nel sistema nervoso centrale:

1. **Non deve essere legata all'albumina**
2. **Deve essere non coniugata (liposolubile)**
3. **Passaggio facilitato da sofferenza o lesioni della barriera emato-cerebrale**

1 gr di Albumina può legare da 1 fino a un massimo di 8.2 mg di bilirubina

[Albumina] sierica neonato = 3 g/dL,

=> Massima capacità legante dell' albumina = ~ 25 mg di bilirubina/dL

Situazioni che alterano la BEM (infezioni, iperossia, sepsi, prematurità) facilitano passaggio della Bilirubina nel cervello

All'interno del SNC, la bilirubina precipita a pH basso => effetto tossico.

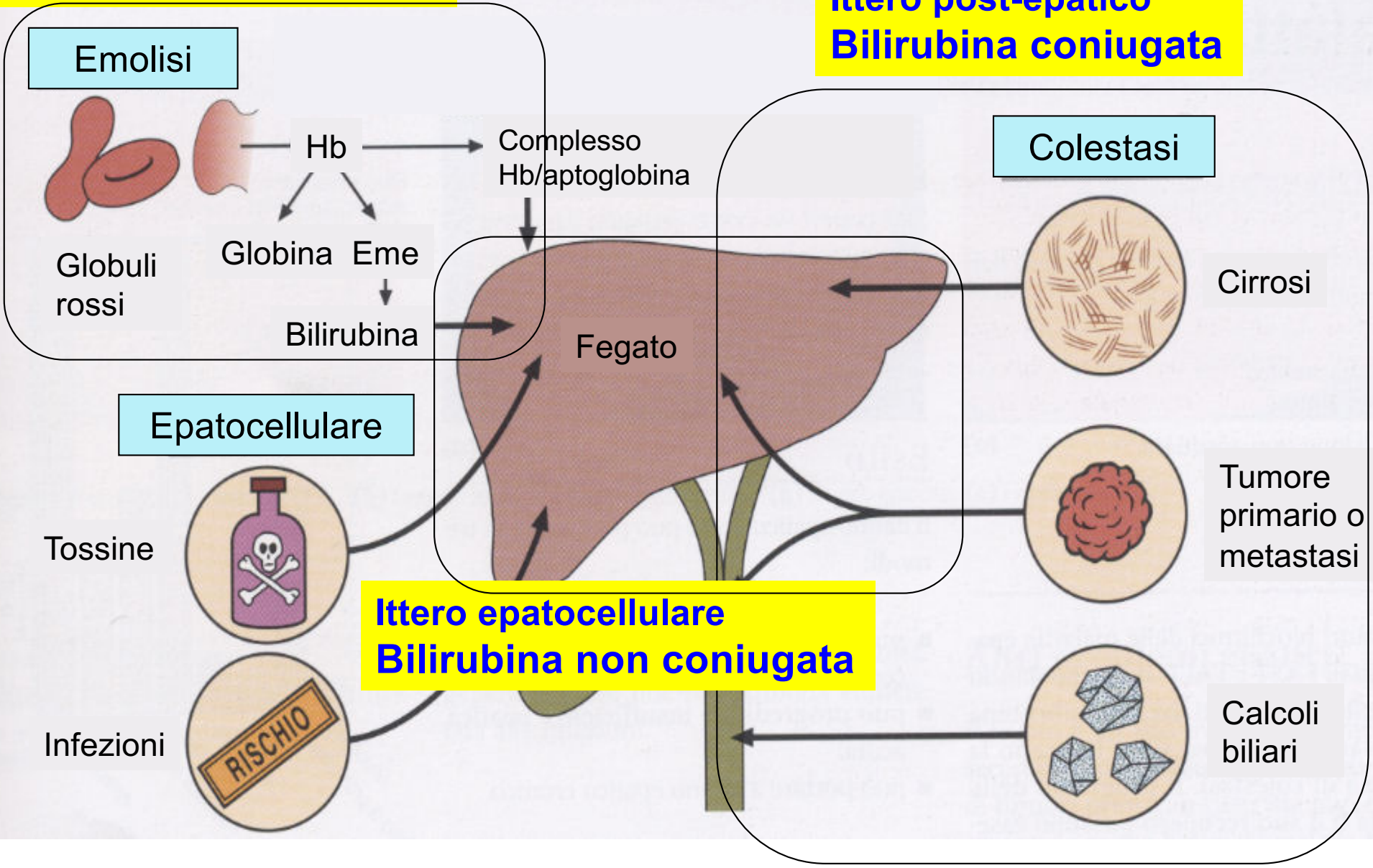
ITTERO: CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA

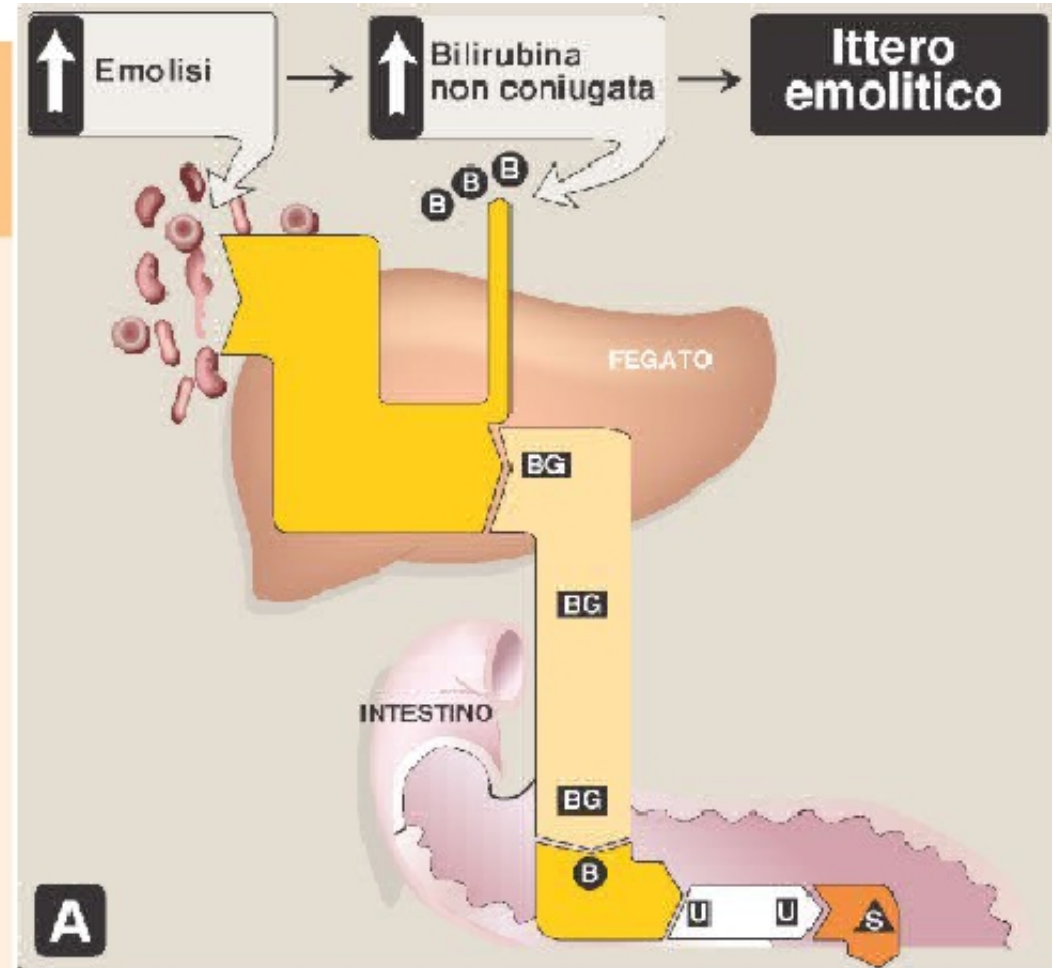
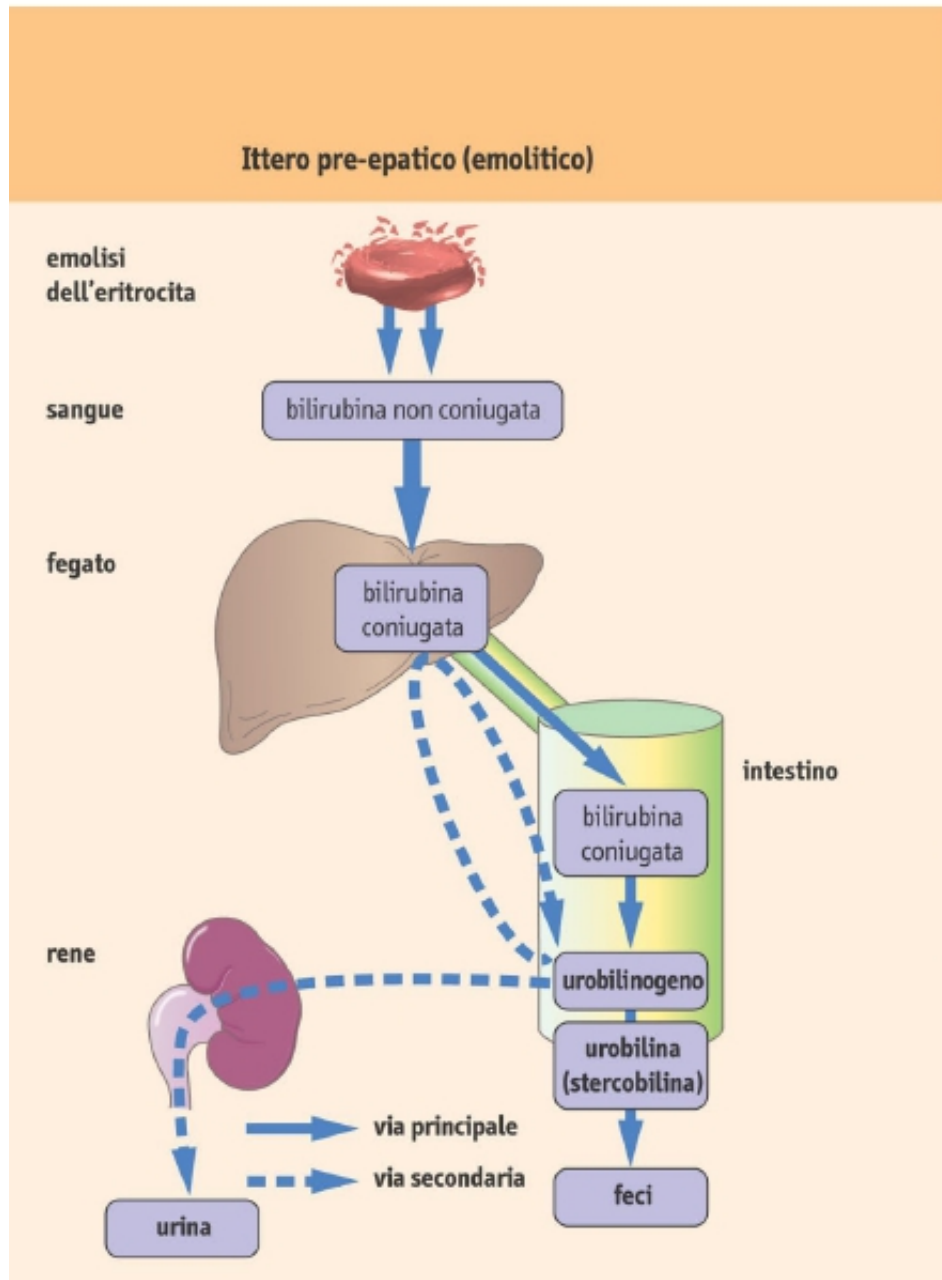


<i>Tipo di bilirubina aumentata</i>	<i>Difetto di base</i>	<i>Classificazioni correnti dei tipi di ittero</i>	
Non coniugata	Eccessiva formazione di bilirubina Difetto di penetrazione nell'epatocita Difetto di coniugazione introepatocitaria	Preepatico Epatico	Emolitico Epatogeno
Entrambe, prevalentemente coniugata	Difetto di escrezione della bilirubina coniugata	Postepatico Ostruttivo	

Ittero pre-epatico
Bilirubina non coniugata

Ittero post-epatico
Bilirubina coniugata



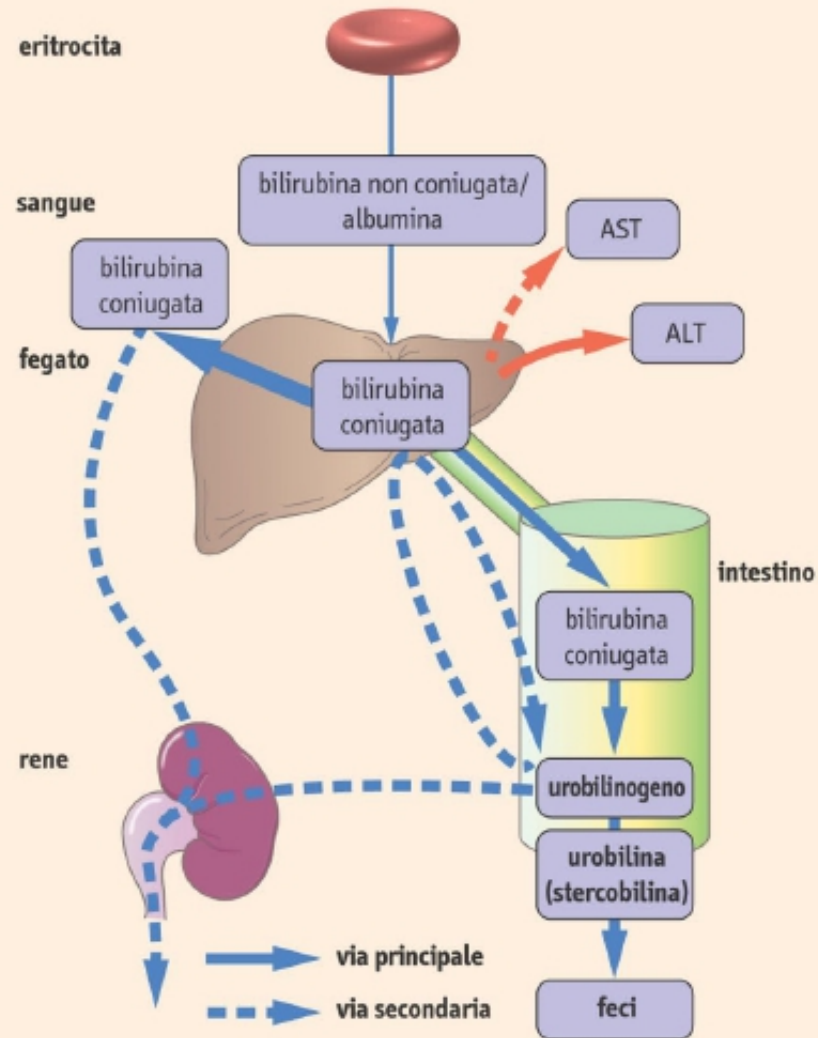


> **bilirubina
NON coniugata**

> **INDIRETTA**

Epatocellulare

Ittero intra-epatico

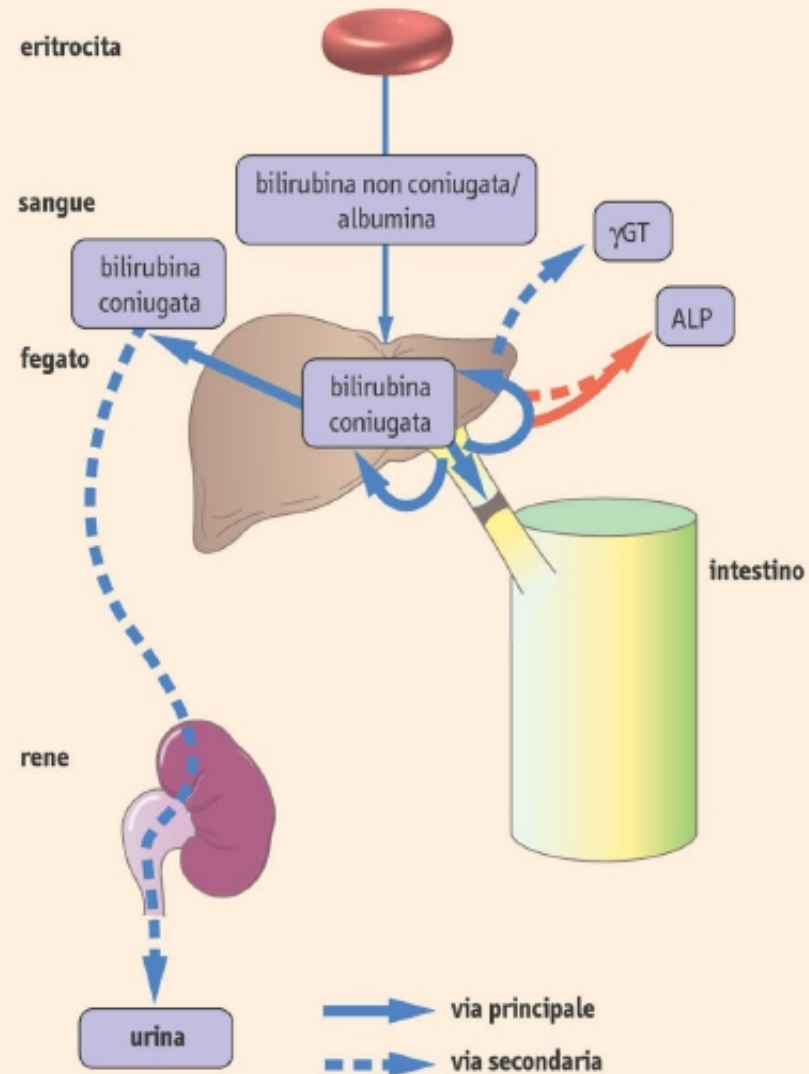


> **bilirubina
coniugata e
non coniugata**

**Urine scure e feci
scure. Presenza di
altri markers di
epatotossicità**

Ostruttivo

Ittero post-epatico



> **bilirubina
Coniugata**

➤ **DIRETTA**

**Urine scure e feci
chiare. Assenza di
urobilina e
urobilinogeni**

Conseguenze patologiche della presenza di Bilirubina libera circolante

Inibizione degli enzimi mitocondriali, alterazione della sintesi del DNA, inibizione della sintesi delle proteine

Danni più gravi:

- **SNC** in particolare nuclei della base (*ittero nucleare*)
Interferenza nella trasmissione dei segnali neuro-eccitatori a livello sinaptico e nella conduzione dell'impulso nervoso, particolarmente a livello del nervo uditivo.
Clinica: iperriflessia; ritardo mentale, diplegia spastica, coreoatetosi.
- **Reni:**
interferenza con il metabolismo idroelettrolitico.

Tipi & Test Bilirubina

Valore di riferimento:

Bilirubina totale:	0.2 - 1.0	mg/dl
Bilirubina diretta:	0.0 - 0.2	mg/dl
Bilirubina indiretta:	0.2 - 0.8	mg/dl

Aumento della bilirubina indiretta:


può essere dovuto ad un eccesso di produzione provocato da vari tipi di **anemia** (malattie del sangue caratterizzate da grave scarsità di globuli rossi o di emoglobina o di entrambi) come l'anemia emolitica, la talassemia, l'anemia perniciosa, ecc., o ad un difetto di captazione, come si ha ad esempio per l'ittero (colorazione gialla della pelle e degli occhi dovuta all'accumulo di pigmenti biliari nel sangue e nei tessuti) dei neonati.

Aumento della bilirubina diretta:

può essere dovuto per lo più ad **alterazioni del flusso della bile, tipiche di epatiti** (malattie infiammatorie del fegato), **cirrosi epatica** (malattia di natura infiammatoria del fegato: si ha un indurimento progressivo del fegato, che diventa incapace di svolgere le sue funzioni principali), **calcolosi biliare** (presenza di calcoli, ovvero una specie di pietruzze, nella colecisti o nei "canali" attraversati dalla bile) e **tumori delle vie biliari** (l'insieme dei "canali" attraversati dalla bile).

ATTENZIONE!

Farmaci (per es. steroidi, barbiturici, agenti antineoplastici, alcuni antibiotici) possono  [bilirubina]

 [bilirubina] plasmatica => diffusione nei tessuti => ittero

Ittero...in video

https://youtu.be/-quUrde_900

x