

Fisiopatologia del Fegato: Ittero e funzionalità epatica



Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it



Ittero

Iktéros" (ίκτηρος): "Iktis" (ίκτης): "giallo" o "ambra" + "Rhos" (ῥῶς): "flusso"



Cos'è l'ittero?

- Si tratta di una colorazione giallastra della pelle, delle sclere e delle mucose causata dall'eccessivo innalzamento dei livelli di bilirubina nel sangue.

Quando diventa visibile?

- Perché l'ittero sia visibile, il livello di bilirubina nel sangue deve essere superiore a 2.5 mg/dL.

Cosa è il sub-ittero?

- Il sub-ittero è osservabile esaminando le sclere alla luce naturale, con valori della bilirubina sierica compresi tra 1.5 e 2.5 mg/dL.

Neonati e adulti: differenze

- Il sub-ittero è considerato una condizione parafisiologica nel neonato, mentre nell'adulto è frequentemente un segno di patologia.



Emoglobina

Composizione molecolare

- L'emoglobina è una **proteina** complessa costituita da **quattro catene polipeptidiche**, suddivise in due coppie identiche: **due catene α e due catene β** .

Gruppo eme

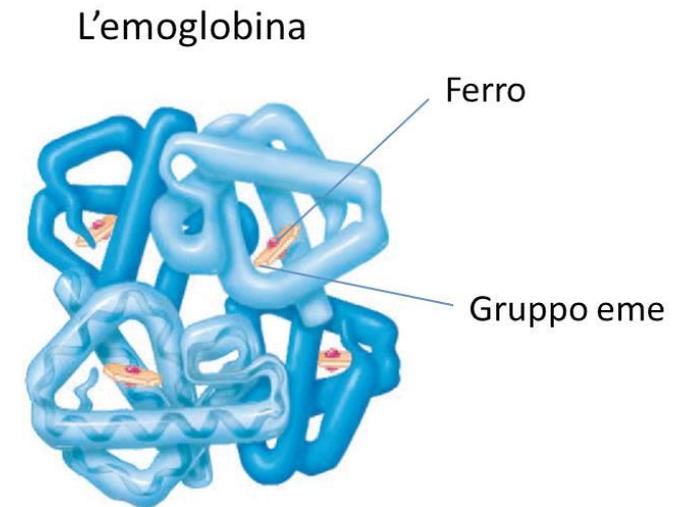
- Ogni catena polipeptidica contiene un gruppo eme, una struttura complessa a forma di anello tetrapirrolico, al cui centro è legato un atomo di ferro (Fe^{2+}).
- Questo gruppo eme conferisce alla molecola di emoglobina la capacità di legarsi reversibilmente alle molecole di ossigeno (O_2).

Funzione del ferro

- Il ferro presente nel gruppo eme è fondamentale per la funzione dell'emoglobina
- È in grado di legarsi alle molecole di ossigeno nel sito di trasporto dell'emoglobina, consentendo il trasporto di O_2 dai polmoni ai tessuti del corpo e il rilascio di O_2 dove è necessario per le funzioni metaboliche cellulari.

Emoglobina: ottimo sistema per trasportare l' O_2

- Si carica di O_2 quando $p\text{O}_2$ è alta e cede O_2 quando $p\text{O}_2$ è bassa.



Catabolismo dell'Emoglobina

Sede: avviene principalmente nella milza, midollo osseo e fegato.

Cellule coinvolte

- **Milza:** i macrofagi del sistema reticolo endoteliale (SRE) sono coinvolti nella fagocitosi degli eritrociti vecchi o danneggiati e nel catabolismo dell'emoglobina.
- **Midollo osseo:** i macrofagi.
- **Fegato:** gli epatociti sono responsabili della coniugazione della bilirubina indiretta (non coniugata) con l'acido glucuronico per formare la bilirubina coniugata (diretta). sono coinvolti nella produzione della bile, un liquido che contiene la bilirubina coniugata, che viene secreta nel tratto gastrointestinale per l'eliminazione.

Proteina: le catene polipeptidiche dell'emoglobina vengono degradate in amminoacidi attraverso il processo di proteolisi ed immessi in circolo.

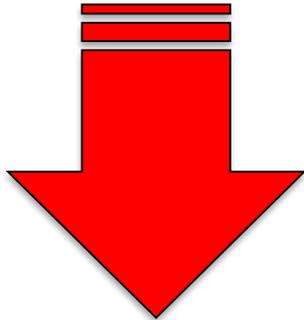
Gruppo prostetico (gruppo eme): il gruppo eme viene separato dalle catene polipeptidiche e subisce il distacco del ferro, che entra in circolo e viene legato dalla transferrina. Eme inizia processo catabolico => convertito in biliverdina, che a sua volta viene trasformata in bilirubina.

Catabolismo dell'Emoglobina

ERITROCATERESI: $1.2 \cdot 10^8$ eritrociti /ora distrutti.

Ogni giorno, sei - otto grammi di emoglobina vengono catabolizzati e sostituiti da una quantità equivalente di emoglobina neo-sintetizzata.

**Bilirubina
prodotta
giornalmente**



- Quota emocateretica **70-75%**
- Quota eritropoietica **6-8%**
- Quota epatica **20-25%**
- Emoproteine rene (es. P450) **5%**

250-350 mg/24h

~4 mg per chilogrammo di peso corporeo

Catabolismo dell'Eme e formazione della bilirubina

Si può dividere in 4 fasi:

1. Produzione

2. Trasporto ematico

3. Metabolismo epatico

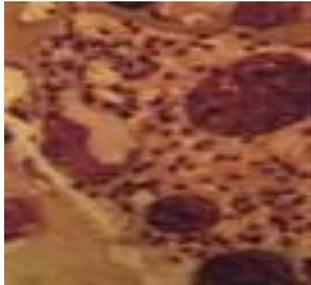
a. Captazione

b. Glucurono-coniugazione

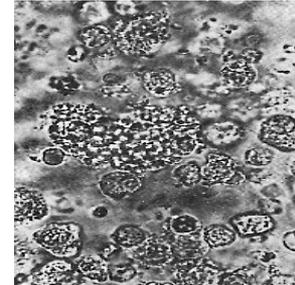
c. Escrezione

4. Metabolismo intestinale

Catabolismo dell'Eme e formazione della bilirubina



Sistema Reticolo Endoteliale



Midollo Osseo

Distruzione di eritrociti senescenti

80-85%

Distruzione di eritrociti in maturazione

15-20%

1 emoglobina

Turnover dell'eme e dei suoi prodotti

eme

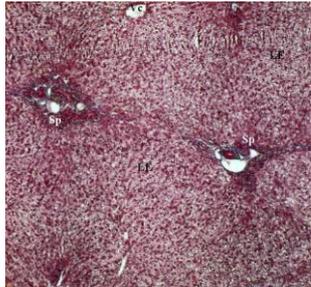
globina

Eme ossigenasi

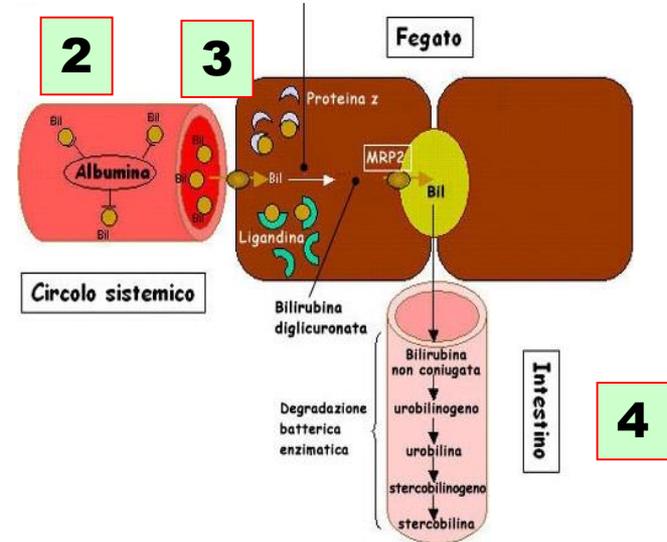
biliverdina

Biliverdina riduttasi

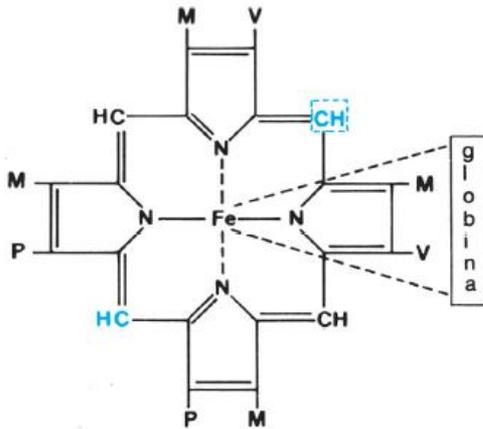
bilirubina



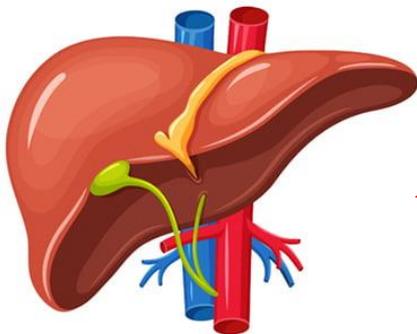
Fegato



Catabolismo dell'Eme e formazione della bilirubina

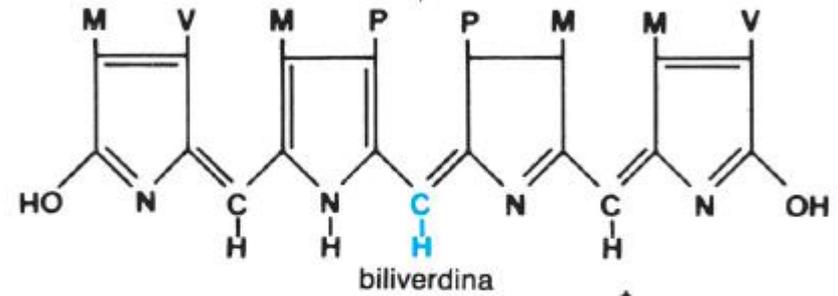
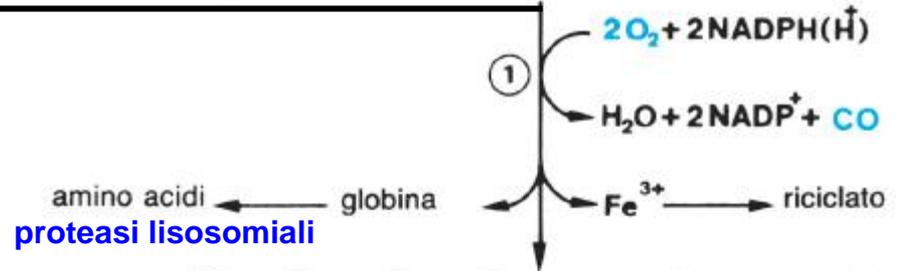


Nel reticolo endoteliale
o nel fegato, trasportata
dall'aptoglobina

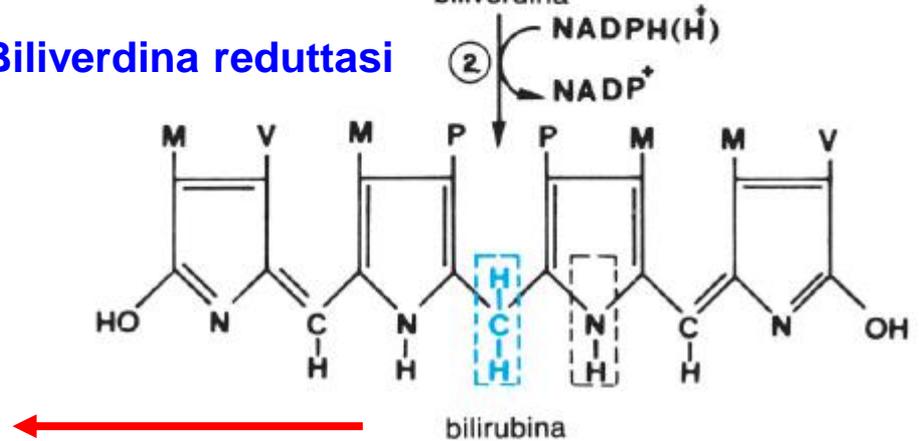


Nel plasma legata
ad albumina
(**BILIRUBINA
INDIRETTA**)

Eme ossigenasi



Biliverdina reduttasi

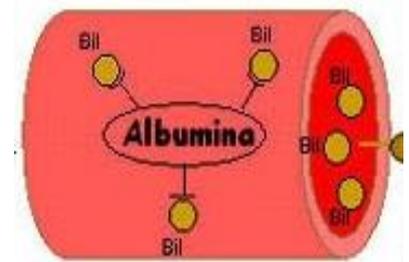


TRASPORTO EMATICO

La bilirubina così prodotta
(non coniugata o indiretta)

è

LIPOSOLUBILE



Circolo sistemico

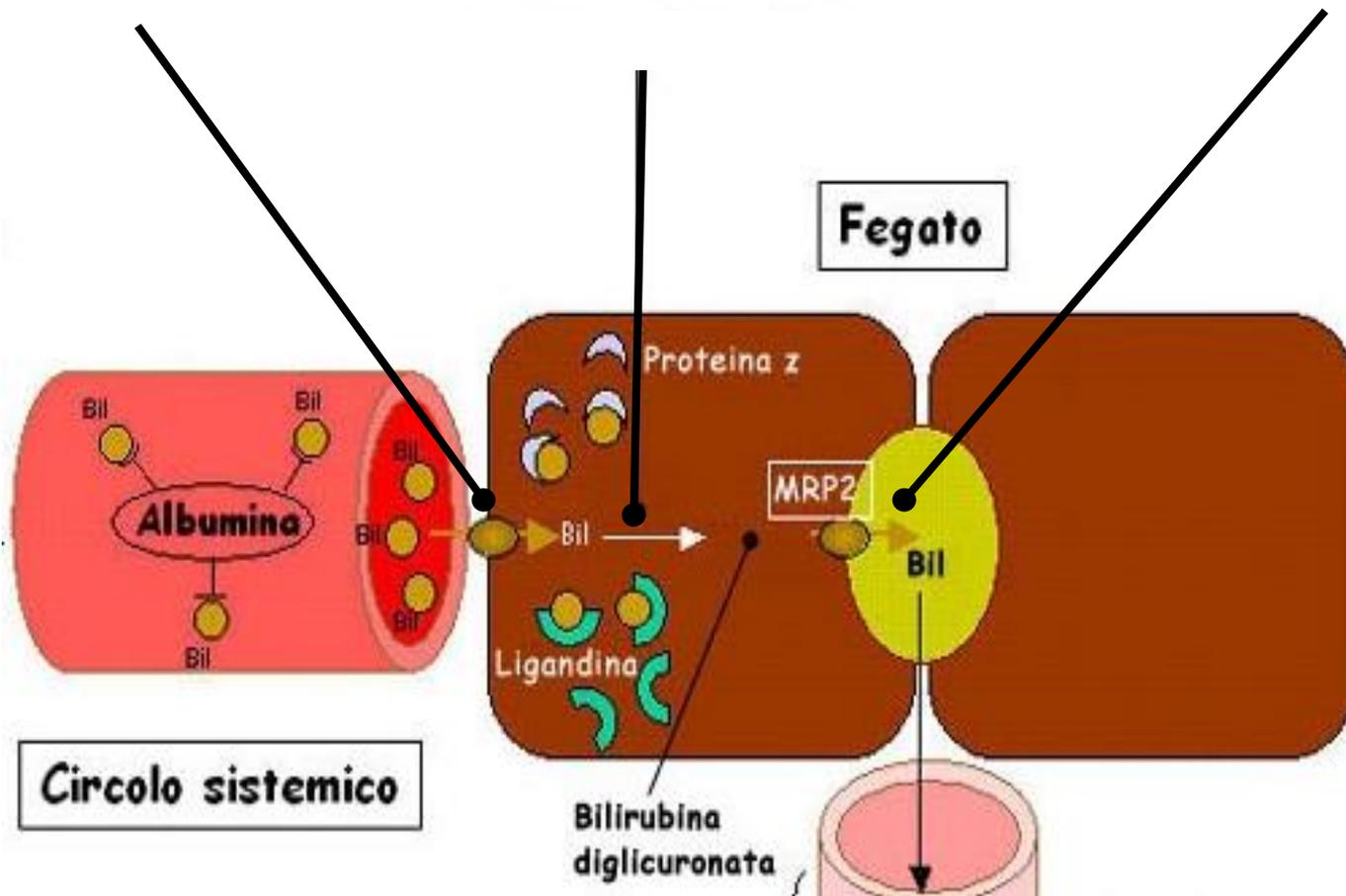
- ❖ Per trasportato nel plasma necessita di un carrier: **ALBUMINA**
- ❖ La capacità di legame dell'albumina per la bilirubina varia da **1 fino a un massimo di 8.2 mg di bilirubina per grammo di albumina**. Questo legame è cruciale per il trasporto della bilirubina nel sangue, impedendo il suo passaggio nei tessuti e prevenendo la neurotossicità, soprattutto nei neonati.
- ❖ **ADULTI:** [albumina] => **3.5 e 5.0 grammi per decilitro (g/dL) di siero o plasma.**
- ❖ **NEONATI:** [albumina] => **2.5-4.5 grammi per decilitro (g/dL) di siero o plasma.**
- ❖ **Capacità massima di legame dell'albumina per la bilirubina: ~25 mg di bilirubina/dL.**
- ❖ Un'alterazione nella concentrazione di albumina può influenzare la capacità di legame dell'albumina e aumentare il rischio di ittero nucleare

METABOLISMO EPATICO

a. Captazione

b. Coniugazione

c. Trasporto



Captazione della bilirubina

Captazione della bilirubina libera

- La bilirubina libera, non legata all'albumina, rappresenta una piccola percentuale (circa il 10%) della bilirubina totale in circolo.
- Essa può attraversare liberamente la membrana basolaterale degli epatociti, entrando direttamente nel citoplasma.
- Una volta all'interno, la bilirubina libera si lega a proteine citoplasmatiche (ligandina) per essere trasportata alle membrane lisce dell'apparato reticolo-endoplasmatico (RER) per la successiva coniugazione.

Captazione della bilirubina legata all'albumina

- La maggior parte della bilirubina in circolo (circa il 90%) è legata all'albumina, una proteina plasmatica con alta affinità per questa molecola.
- A causa delle sue dimensioni, la bilirubina legata all'albumina non può attraversare liberamente la membrana basolaterale degli epatociti.

Per internalizzarla, il fegato utilizza un meccanismo di **trasporto specifico**

Recettori specifici (SLCO1B1): cellule Kupffer, situate nei sinusoidi epatici, possiedono recettori di membrana ad alta affinità per il complesso bilirubina-albumina (SLCO1B1). Una volta legato al recettore SLCO1B1, il complesso bilirubina-albumina viene internalizzato all'interno della cellula Kupffer mediante un processo di endocitosi mediata da recettore.

Captazione della bilirubina

Rilascio della bilirubina: all'interno della cellula Kupffer, la bilirubina viene rilasciata dall'albumina e trasportata alle membrane lisce dell'apparato reticolo-endoplasmatico (RER) degli epatociti per la successiva coniugazione.

Trasferimento agli epatociti

- Una volta libera, la bilirubina non coniugata si lega a proteine citoplasmatiche (ligandina) per essere stabilizzata e trasportata.
- La bilirubina legata alla ligandina non può attraversare da sola la membrana plasmatica della cellula Kupffer per raggiungere gli epatociti.

Per questo motivo, il fegato utilizza un meccanismo di **passaggio transcellulare**:

- **Canali transcitoplasmatici:** le cellule del Kupffer formano canali transcitoplasmatici, piccole vie tubolari che attraversano il citoplasma e si aprono sia sul lato sinusoidale che su quello canalicolare.
- **Rilascio nel lume canalicolare:** raggiunto il lato canalicolare, le vescicole rilasciano la bilirubina nel lume canalicolare, lo spazio tra gli epatociti adibiti alla secrezione della bile.

Internalizzazione negli epatociti

La bilirubina libera nel lume canalicolare può entrare negli epatociti attraverso due vie:

- **Trasporto diretto:** attraversa la membrana basolaterale degli epatociti mediante un trasportatore specifico (**Organic Anion Transporter B1 - OATP1B1**).
- **Endocitosi mediata da recettori:** si lega a recettori specifici sulla membrana basolaterale degli epatociti e viene internalizzata mediante endocitosi.

Coniugazione della bilirubina

La bilirubina non coniugata raggiunge il citoplasma degli epatociti, dove si lega nuovamente alla ligandina e viene trasportata alle membrane lisce dell'apparato reticolo-endoplasmatico (REL) per la successiva coniugazione.

REL: la bilirubina non coniugata subisce un processo di coniugazione in due fasi

Fase 1: UDP-glucuronosiltransferasi 1A1 (**UGT1A1**), enzima di membrana del RER, catalizza la coniugazione della bilirubina con un acido glucuronico, formando un **mono-glucuronide di bilirubina**.

Fase 2: altre UGT (**UGT1A6 e UGT1A9**), anch'esse enzimi di membrana del RER, possono aggiungere ulteriori molecole di acido glucuronico al **mono-glucuronide**, formando **di- e tri-glucuronidi di bilirubina**.

- La **coniugazione** rende la bilirubina **idrosolubile** e ne facilita la secrezione nella bile.
- **Ruolo dell'UDP-glucuronide:** donatore del gruppo glucuronico, viene sintetizzato nel citoplasma degli epatociti a partire da uridina difosfato (UDP) e acido glucuronico. La sua sintesi è catalizzata dall'enzima UDP-glucuronato sintasi.

Malattie genetiche associate alla carenza di glucuronosiltransferasi (UGT)

Sono rare e si caratterizzano da un difetto nella capacità del fegato di coniugare la bilirubina, causando iperbilirubinemia e ittero. La relazione tra la riduzione dell'attività **UGT1A1** e la gravità dei sintomi non è sempre lineare.

Le principali malattie genetiche associate a carenza di UGT sono:

1. **Sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e II**

- **Tipo I:** forma più grave, con **carenza totale** di **UGT1A1 (inferiore al 1%)**, l'enzima responsabile della coniugazione iniziale della bilirubina. I neonati affetti presentano ittero grave fin dalla nascita che può portare a kernictero, una condizione neurologica fatale.
- **Tipo II:** forma meno grave, con **riduzione dell'attività** di **UGT1A1 (tra il 5% e il 20%)**. I sintomi includono ittero neonatale prolungato e, in alcuni casi, ittero ricorrente durante l'infanzia o l'età adulta.

2. **Sindrome di Gilbert**

- **La più comune malattia ereditaria del metabolismo della bilirubina, che colpisce circa il 5-10% della popolazione.**
- Causata da una mutazione nel gene **UGT1A1** che **riduce l'attività dell'enzima (tra il 30% e il 70%)**. I sintomi includono ittero lieve e fluttuante, spesso innescato da stress, digiuno o infezioni.

Malattie genetiche associate alla carenza di glucuronosiltransferasi (UGT)

Iperbilirubinemia non sindromica da carenza di UGT

- Una condizione più rara caratterizzata da una carenza di UGT non associata a una sindrome specifica. Può essere causata da mutazioni in diversi geni UGT o da difetti nella sintesi di UDP-glucuronide. I sintomi includono ittero neonatale prolungato o ittero ricorrente in età adulta.

4. **Sindrome di Arias**

Rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da una **carenza** di **UGT1A6** e **UGT1A9**, gli enzimi responsabili della coniugazione di bilirubina con due o tre molecole di acido glucuronico. I sintomi includono ittero neonatale grave e kernictero.

Diagnosi e trattamento

- La diagnosi di malattie genetiche associate a carenza di UGT si basa su test genetici e misurazione dei livelli di bilirubina e UGT nel sangue.
- Il trattamento dipende dalla gravità della malattia e dai sintomi. Per l'ittero neonatale grave, la fototerapia può essere utilizzata per abbassare i livelli di bilirubina. Nei casi più gravi, può essere necessario un trapianto di fegato.

Coniugazione & trasporto della bilirubina

Fattori che influenzano la coniugazione

La velocità di coniugazione della bilirubina dipende da diversi fattori, tra cui:

- **Disponibilità di UGT:** L'attività e la concentrazione degli enzimi UGT sono fattori chiave per la coniugazione efficiente della bilirubina.
- **Disponibilità di UDP-glucuronide:** un adeguato livello di UDP-glucuronide è necessario per fornire il gruppo glucuronico alla bilirubina.
- **Fattori genetici:** la variabilità genetica degli enzimi UGT può influenzare la capacità di coniugazione della bilirubina.
- **Fattori ambientali:** farmaci, tossine e infezioni possono alterare l'attività degli enzimi UGT e influenzare la coniugazione della bilirubina.

Trasporto nei canalicoli biliari

- I coniugati di bilirubina (diretta) formati da mono-, di- o tri-glucuronidi **vengono trasportati attraverso la membrana basolaterale degli epatociti nei canalicoli biliari mediante un trasportatore specifico (multidrug resistance protein 2 - MRP2).**
- La **secrezione** attiva della bilirubina coniugata richiede energia sotto forma di **ATP**.

Farmaci e Coniugazione della bilirubina

Inibizione degli enzimi UGT

Diversi farmaci possono inibire l'attività degli enzimi UGT, **riducendo la capacità del fegato di coniugare la bilirubina**. Questo può portare a un **aumento** dei livelli di bilirubina nel sangue (**iperbilirubinemia**) e **ittero**.

Alcuni esempi di farmaci che possono inibire gli UGT includono:

- **Antiepilettici:** Acido valproico
- **Inibitori pompa protonica:** Omeprazolo
- **Succo di pompelmo**

Induzione degli enzimi UGT

Alcuni farmaci possono indurre l'attività degli enzimi UGT, **aumentando la capacità del fegato di coniugare la bilirubina**. Questo può portare a una **diminuzione** dei livelli di bilirubina nel sangue.

Tuttavia, l'induzione degli UGT può anche aumentare il metabolismo di altri farmaci, riducendone l'efficacia.

Alcuni esempi di farmaci che possono indurre gli UGT includono:

- **Barbiturici:** Fenobarbital
- **Antibiotico:** Rifampicina

ritorna alla slide

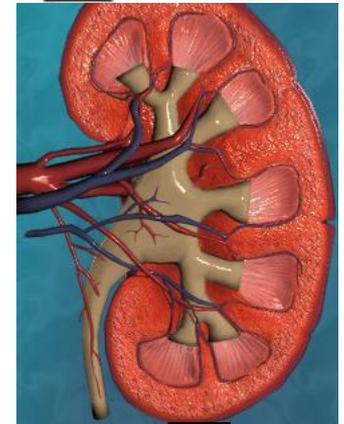
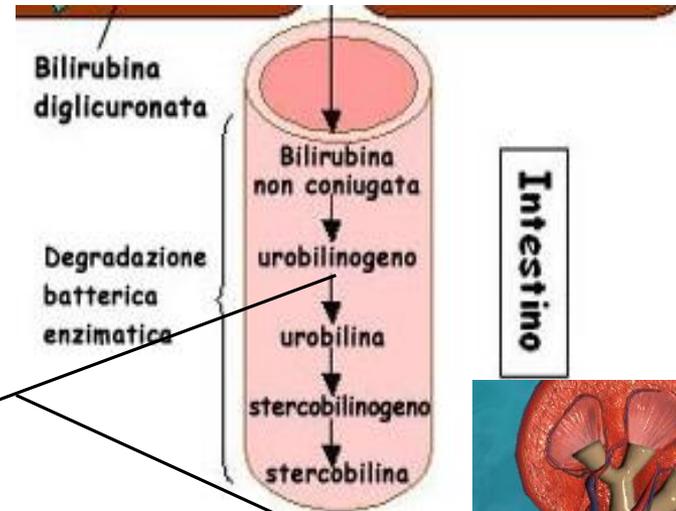
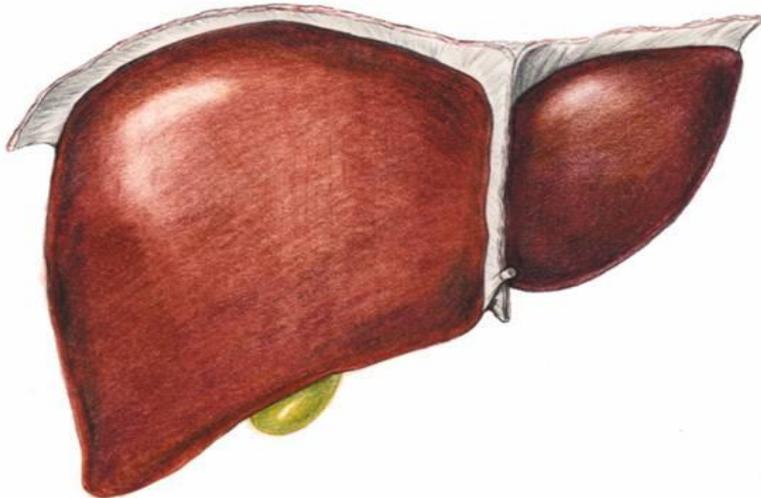
Microbiota intestinale: Bilirubina => UROBILINOGENO

=>>>>

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%)

BILE



URINE

METABOLISMO INTESTINALE

Secrezione della bile

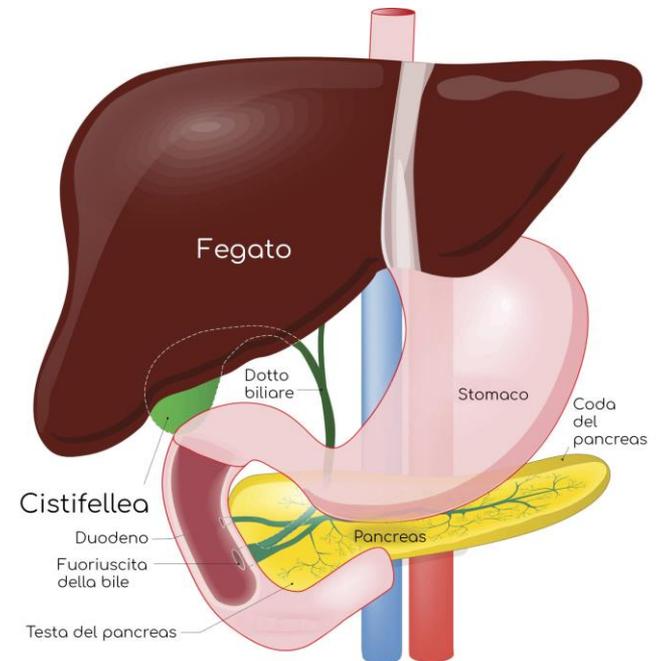
- Bile (**5% soluti**: sali biliari, 50%; Fosfolipidi, 20%; Colesterolo 4%; Pigmenti biliari, 0.3%): fluido prodotto dal fegato e dalla cistifellea che aiuta la digestione dei grassi.
- La bilirubina coniugata viene secreta dai canalicoli biliari, minuscoli canali all'interno del fegato, nei dotti biliari più grandi.
- I dotti biliari trasportano la bile dal fegato alla **cistifellea**, dove viene immagazzinata e concentrata.

Rilascio della bile nell'intestino

- Durante il pasto, la cistifellea si contrae e rilascia la bile concentrata nell'intestino tenue, in particolare nel duodeno.
- La bile aiuta a emulsionare i grassi, rendendoli più piccoli e più facilmente assorbibili dall'intestino.

Trasformazione della bilirubina nell'intestino

- Nell'intestino tenue, la bilirubina coniugata viene in parte modificata dai batteri intestinali in composti chiamati stercobilinogeno e urobilinogeno.
- Lo stercobilinogeno viene escreto con le feci e conferisce loro il caratteristico colore marrone.
- Una piccola quantità di urobilinogeno viene assorbita dal sangue e ritorna al fegato attraverso la circolazione portale.



METABOLISMO INTESTINALE

Secrezione della bile

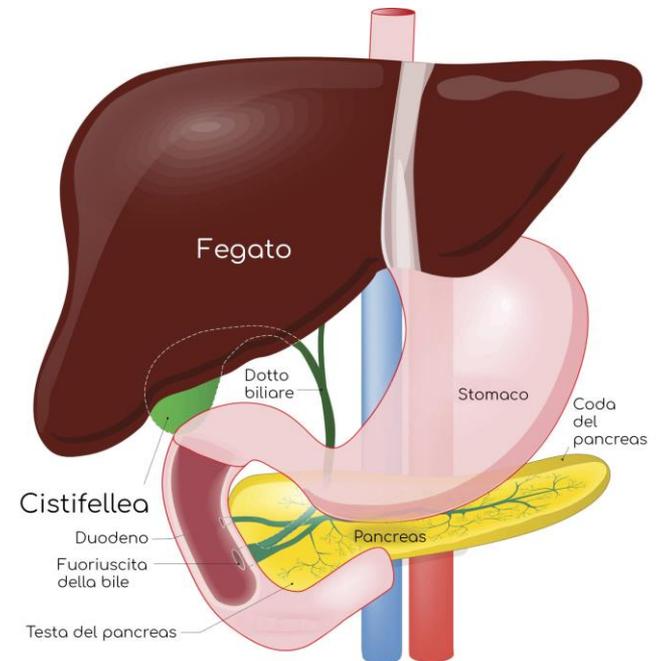
- Bile (**5% soluti**: sali biliari, 50%; Fosfolipidi, 20%; Colesterolo 4%; Pigmenti biliari, 0.3%): fluido prodotto dal fegato e dalla cistifellea che aiuta la digestione dei grassi.
- La bilirubina coniugata viene secreta dai canalicoli biliari, minuscoli canali all'interno del fegato, nei dotti biliari più grandi.
- I dotti biliari trasportano la bile dal fegato alla **cistifellea**, dove viene immagazzinata e concentrata.

Rilascio della bile nell'intestino

- Durante il pasto, la cistifellea si contrae e rilascia la bile concentrata nell'intestino tenue, in particolare nel duodeno.
- La bile aiuta a emulsionare i grassi, rendendoli più piccoli e più facilmente assorbibili dall'intestino.

Trasformazione della bilirubina nell'intestino

- **Intestino tenue**: Alcune specie di Bacteroides, possiedono l'enzima β -glucuronidasi, in grado di scindere la bilirubina coniugata (idrofila) in bilirubina libera (lipofila).
- E. coli + Clostridi: bilirubina libera -> Stercobilinogeno+Urobilinogeno
- Lo stercobilinogeno viene escreto con le feci e conferisce loro il caratteristico colore marrone.



Ciclo Enteroepatico

Conversione in Urobilinogeno: nell'intestino tenue, la bilirubina coniugata viene scissa dai batteri intestinali in stercobilina e urobilinogeno.

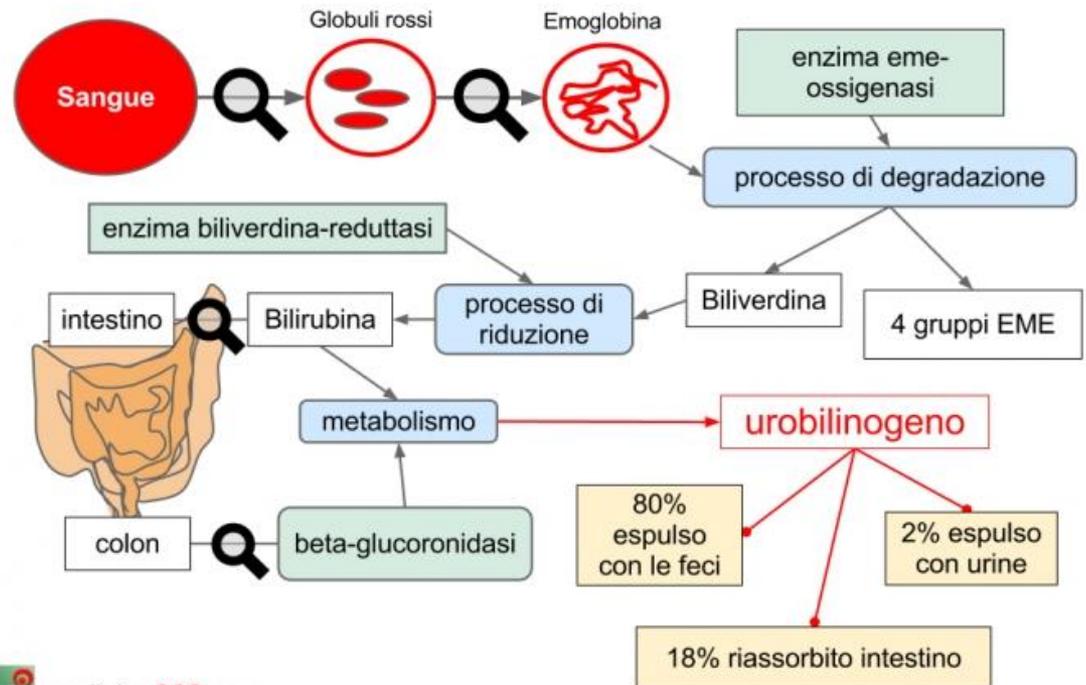
Eliminazione dell'Urobilinogeno

- **Non riassorbito:** ~80% non riassorbito e viene convertito in stercobilina nell'intestino crasso e conferisce alle feci il loro caratteristico colore marrone.

Ciclo Enteroepatico

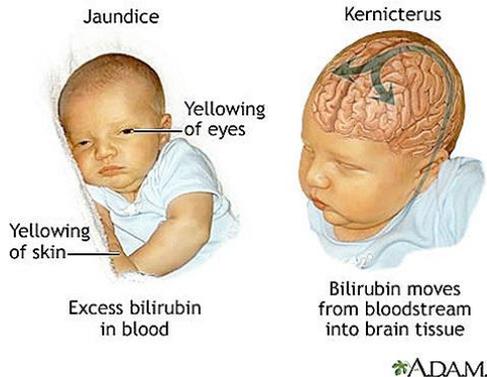
- **Riassorbito:** ~ 18% dell'urobilinogeno prodotto nell'intestino viene riassorbito dal sangue e ritorna al fegato.
- **Urine:** ~2% viene riassorbito nel sangue e poi escreto dai reni nelle urine, dove viene ossidato a **urobilina**. Questo conferisce alle urine il loro caratteristico colore giallo paglierino.

Come si forma l'urobilinogeno?



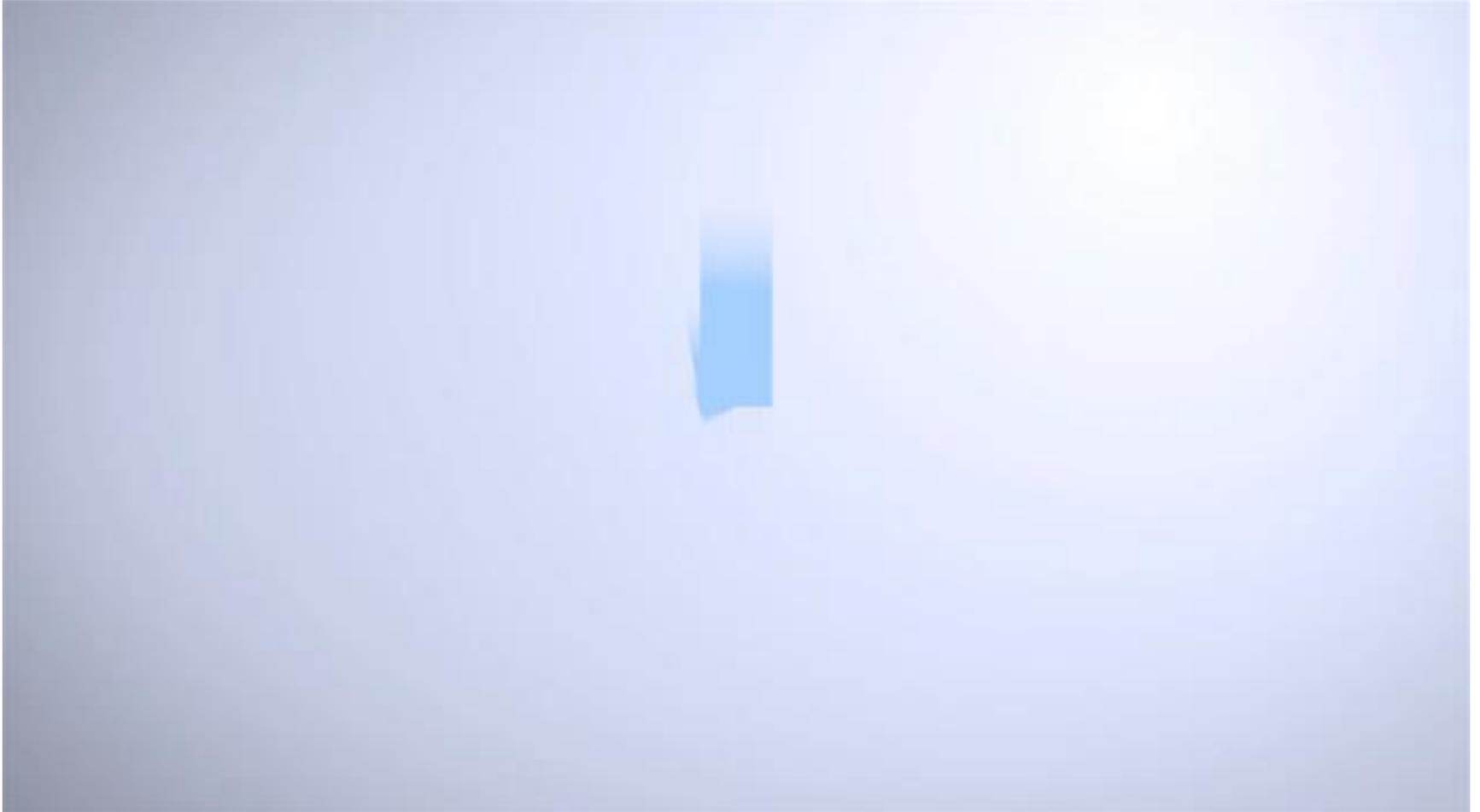
ITTERO neonatale

- ✓ Considerato fisiologico
- ✓ Interessanza: ~ 50% dei neonati a termine
~ 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

<https://youtu.be/1w7aKFnVA3o>



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.

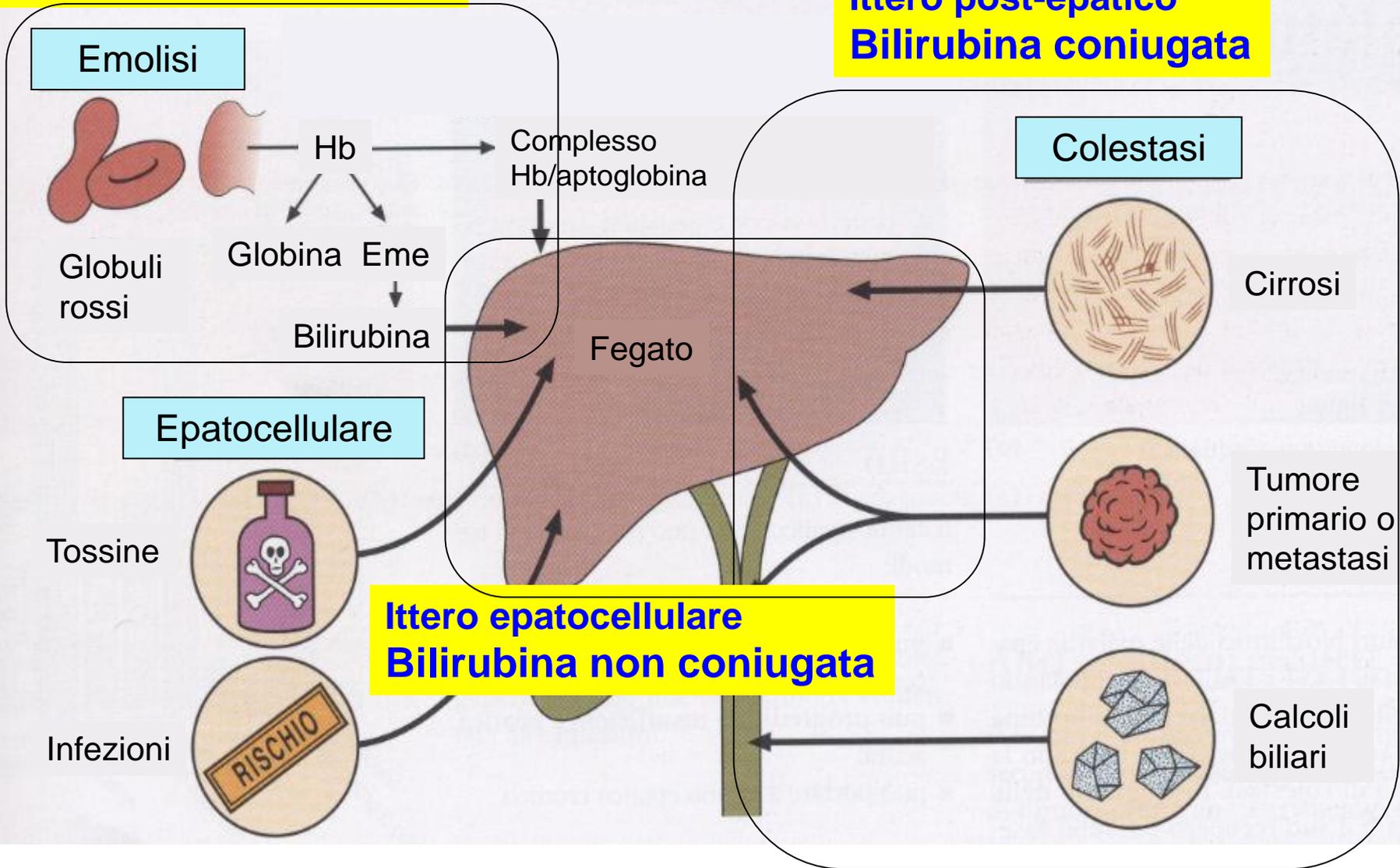
ITTERO: CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA



<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	Emolitico
		Epatico	Epatogeno
Entrambe, prevalentemente coniugata	Difetto di escrezione della bilirubina coniugata	Postepatico	Ostruttivo

Ittero pre-epatico
Bilirubina non coniugata

Ittero post-epatico
Bilirubina coniugata



Emolisi

Colestasi

Epatocellulare

Ittero epatocellulare
Bilirubina non coniugata

Globuli rossi

Hb

Complesso Hb/aptoglobina

Globina

Eme

Bilirubina

Fegato

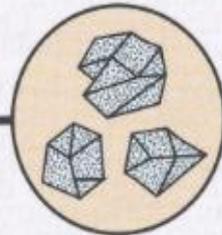
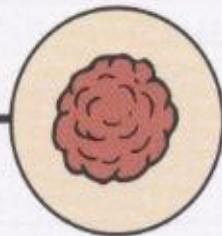
Cirrosi

Tumore primario o metastasi

Calcoli biliari

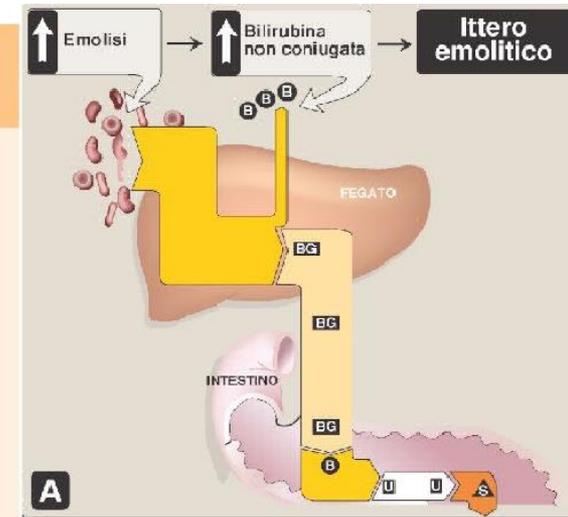
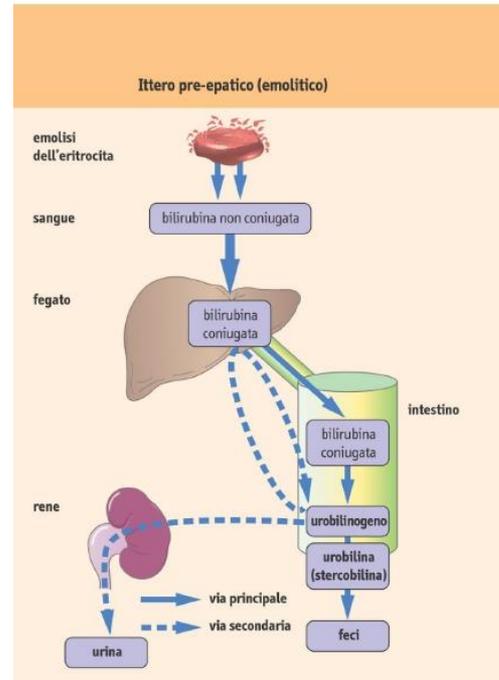
Tossine

Infezioni



Ittero pre-epatico

- ❖ Incremento della produzione di bilirubina indiretta (non coniugata) a causa dell'emolisi.
- ❖ Elevati livelli di bilirubina non coniugata superano la capacità del fegato di coniugarla e di eliminarla.
- ❖ Il fegato è funzionalmente normale, ma non riesce a gestire il carico di bilirubina non coniugata.
- ❖ La bilirubina non coniugata in eccesso si accumula nel sangue e viene trasportata ai tessuti, causando ittero.



> bilirubina NON coniugata

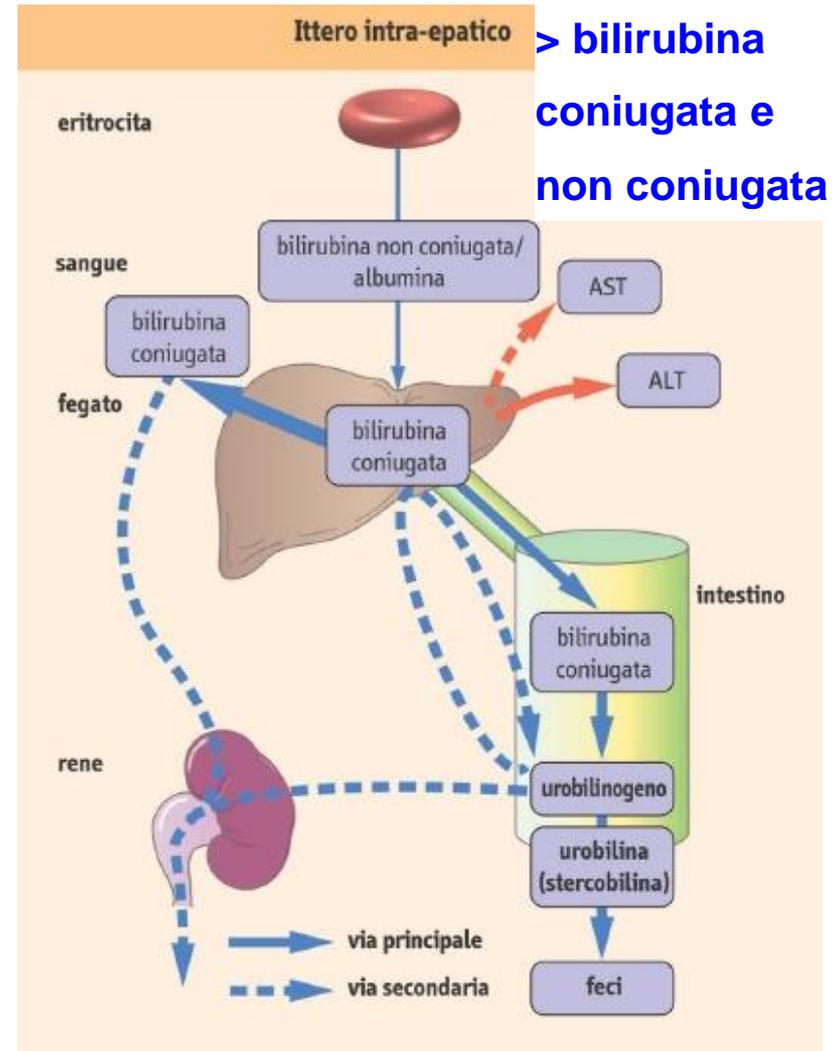
- ❖ L'ittero associato all'aumento della bilirubina non coniugata è quindi chiamato ittero pre-epatico o ittero emolitico.
- ❖ Le urine possono essere scure a causa dell'elevata concentrazione di bilirubina non coniugata, mentre le feci sono di solito normali.

Ittero pre-epatico

- ❖ Anemia emolitica autoimmune
- ❖ Talassemia, anemia mediterranea
- ❖ Malaria
- ❖ Sindrome di Gilbert, Sindrome di Crigler-Najjar
- ❖ Reazioni trasfusionali incompatibili
- ❖ Farmaci

Ittero epatico (epatocellulare)

- ❖ Disfunzione epatica che compromette la capacità del fegato di metabolizzare e coniugare la bilirubina.
- ❖ Ridotta capacità del fegato di coniugare la bilirubina indiretta (non coniugata) a causa di malattie epatiche come epatite o cirrosi.
- ❖ Accumulo di bilirubina indiretta nel sangue a causa della compromissione della funzione epatica.
- ❖ La bilirubina indiretta si lega alle proteine plasmatiche e può diffondere nei tessuti, causando ittero.
- ❖ Ridotta capacità del fegato di coniugare la bilirubina diretta (coniugata) a causa di danni epatici.
- ❖ La bilirubina diretta non può essere secreta adeguatamente nella bile e rimane nel sangue.
- ❖ L'accumulo di bilirubina diretta nel sangue causa ittero.
- ❖ **Urine** possono essere **scure** a causa dell'elevata concentrazione di bilirubina coniugata
- ❖ **Feci** possono essere di **colore chiaro** a causa della ridotta secrezione di bilirubina nella bile.

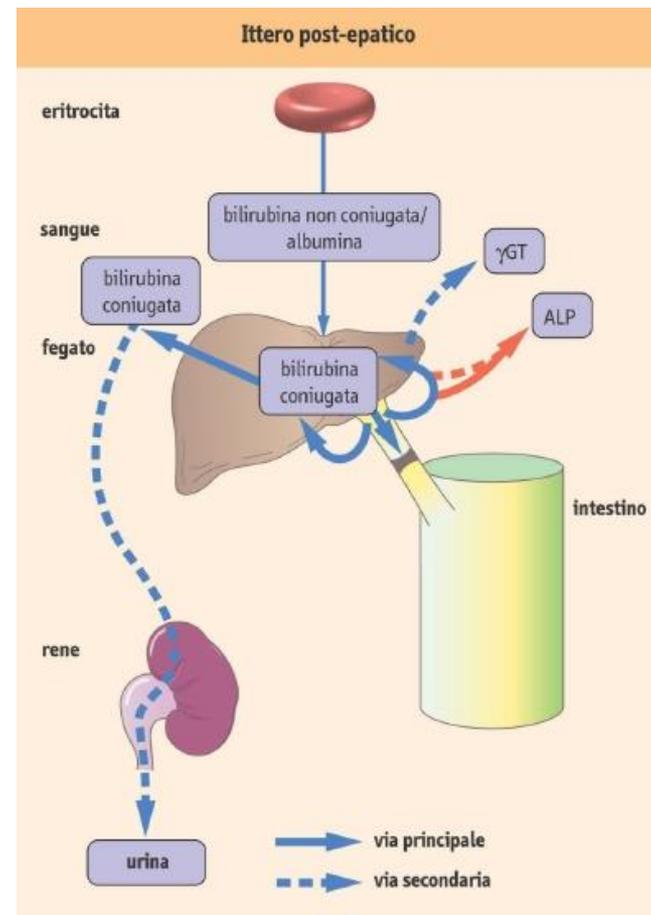


Ittero epatico (epatocellulare)

- ❖ Epatite virale (es. epatite B, epatite C)
- ❖ Cirrosi epatica
- ❖ Fegato grasso non alcolico (NAFLD) o steatoepatite non alcolica (NASH)
- ❖ Tumori epatici (carcinoma epatocellulare)
- ❖ Farmaci epatotossici (paracetamolo in dosi elevate)

Ittero post-epatico (ostruttivo)

- ❖ Ostruzione meccanica del flusso biliare a livello intraepatico o extraepatico.
- ❖ La bilirubina coniugata è prodotta normalmente dal fegato ma non può essere escretata nella bile a causa dell'ostruzione.
- ❖ Accumulo bilirubina coniugata nel sangue => ittero.
- ❖ L'ittero associato all'aumento della bilirubina coniugata e all'ostruzione del flusso biliare è chiamato ittero post-epatico o ittero ostruttivo.
- ❖ Poiché la bilirubina coniugata è solubile in acqua, può essere escretata nelle urine.
- ❖ Urine possono essere scure a causa dell'elevata concentrazione di bilirubina coniugata.
- ❖ Feci possono essere di colore chiaro a causa della ridotta secrezione di bilirubina nella bile.



> bilirubina Coniugata

Ittero post-epatico (ostruttivo)

- ❖ Calcoli biliari
- ❖ Tumori pancreatici o del dotto biliare
- ❖ Stenosi (restringimento) dei dotti biliari (causata da malattie infiammatorie o cicatriziali come la colangite sclerosante primaria).
- ❖ Pancreatite (può causare gonfiore ed ostruzione del dotto pancreatico)
- ❖ Infiammazione dei dotti biliari (colangite acuta o cronica)
- ❖ Infezioni parassitarie (fascioliasi)

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.

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 (eccesso di produzione):

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 (difetto di escrezione):

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 (steroidi, barbiturici, agenti antineoplastici, antibiotici) possono  [bilirubina]

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

Ittero...in video

<https://youtu.be/QDKaMf5IYb0?si=zjjAe0oGkhfRr6F5>



Funzionalità epatica

- I test di **funzionalità epatica** (talvolta indicati anche con il termine "pannello epatico") sono utili per valutare e monitorare infiammazioni (epatiti) acute e croniche, danni del fegato e/o malattie (dalla cirrosi ai tumori).
- **Pannello epatico:** quando viene indicato dal medico?
- Il medico può controllare i valori del fegato quando:
 - 1) **sospetta che l'organo possa avere qualche problema accertato o sospetto**

oppure

2) **il paziente sta assumendo farmaci epatotossici.**

- Gli esami per il fegato sono indicati, inoltre, nei casi in cui si presentano sintomi indicativi di una malattia epatica come:
 - ❖ Ittero
 - ❖ Urine scure
 - ❖ Nausea, vomito e/o diarrea
 - ❖ Perdita di appetito
 - ❖ Feci con tracce ematiche o scure
 - ❖ Gonfiore o dolore alla pancia
 - ❖ Alterazioni del peso corporeo
 - ❖ Affaticamento o debolezza

Analisi del sangue utili per indagare lo stato di salute del fegato

- ❖ **Alanina aminotransferasi (ALT):** enzima è presente principalmente nel fegato. Livelli elevati di ALT nel sangue possono indicare danni al fegato, come quelli causati dall'epatite o dalla cirrosi.
- ❖ **Aspartato aminotransferasi (AST):** presente nel fegato, ma è anche presente in altri tessuti come il cuore e i muscoli scheletrici. Tuttavia, livelli elevati di AST possono essere indicativi di danni al fegato.
- ❖ **Gamma-glutamil transferasi (GGT):** enzima è presente principalmente nel fegato e nelle vie biliari. Livelli elevati di GGT nel sangue possono essere associati a danni al fegato o a ostruzioni biliari.
- ❖ **Fosfatasi alcalina (ALP):** enzima è presente in molti tessuti, inclusi fegato, ossa e vie biliari. Livelli elevati di fosfatasi alcalina possono essere indicativi di ostruzioni biliari o problemi al fegato.
- ❖ **Bilirubina totale, diretta, indiretta:** prodotto di degradazione dei globuli rossi. Livelli elevati di bilirubina totale nel sangue possono essere causati da problemi al fegato che compromettono la sua capacità di metabolizzare la bilirubina.
- ❖ **Albumina:** proteina sintetizzata dal fegato. Livelli bassi di albumina nel sangue possono indicare problemi di funzionalità epatica, come la cirrosi.
- ❖ **Tempo di protrombina (PT) e Tempo parziale di tromboplastina (PTT):** valutano la capacità del fegato di produrre fattori di coagulazione. Tempi di protrombina o di tromboplastina prolungati possono essere indicatori di disfunzione epatica.

Esami per controllare la salute del fegato

<https://youtu.be/l489wGwN3so>

