

## Fisiopatologia e clinica degli itteri



### **Fegato - Cenni anatomici**

Peso medio 1500 g

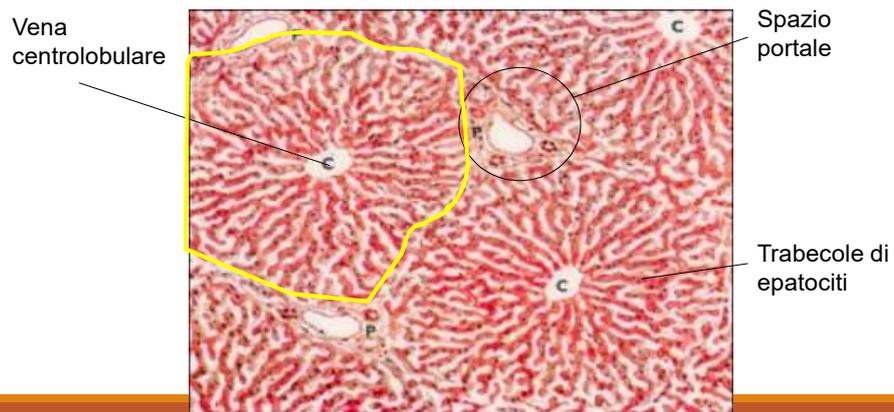
Localizzato in ipocondrio destro

Doppia vascolarizzazione afferente

- Vena porta
- Arteria epatica

## Fegato - Cenni anatomici

L'unità anatomo-funzionale è il lobulo epatico



## Fegato - Cenni anatomici

Il sangue, proveniente dagli spazi portali (dai rami della vena porta e dell'arteria epatica), scorre attraverso i sinusoidi venosi, affluisce alla vena centrale del lobulo epatico afferente delle vene sovraepatiche.

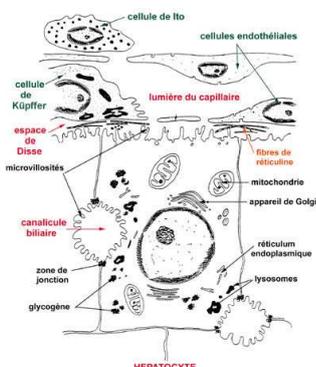
## Fegato - Cenni anatomici

Gli epatociti costituiscono circa il 60% della massa complessiva del fegato ed hanno una vita di circa 150 giorni.

I sinusoidi venosi sono tappezzati da cellule endoteliali e da cellule di Kupffer, dotate di forte attività fagocitaria tale da riuscire ad allontanare circa il 99% dei batteri proveniente dal sangue venoso portale ( in particolare batteri della flora del colon).

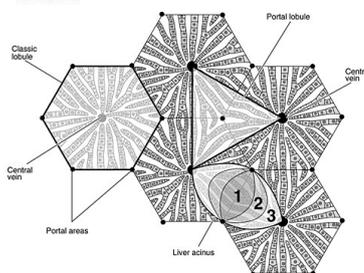
### Struttura epatica

- \* *epatociti*
- \* *cellule reticoloendoteliali*  
Cellule di Kupffer  
endotelio
- \* *cellule stellate epatiche* (HSC),  
cellule di Ito, lipociti



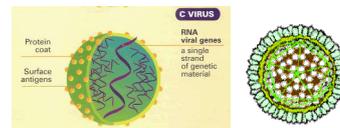
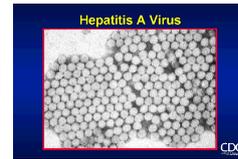
### Epatociti – cellule polarizzate

- \* *membrana basolaterale (superficie) - sinusoidi,*
- \* *membrana apicale (canalicolo) – canalicolo biliare*



## Danno epatico

- Disfunzione epatocitaria
- Distruzione dell'epatocita
- Perdita di parenchima funzionante
- Attivazione delle cellule epatiche
- Cambiamenti dell'architettura epatica
- Alterazioni dell'apporto ematico al fegato



## Principali cause di danno epatico

- \* Virus (A, B, C, D, E...)
- \* Alcool
- \* Patologie circolatorie
- \* Patologie metaboliche
- \* Sostanze epatotossiche
- \* Tumori
- \* Patologie sistemiche



## Meccanismi di danno epatocitario

- \* **Diretto – necrosi cellulare (HAV)**
- \* **Indiretto, mediato da meccanismo di tipo immunitario, apoptosi, Fas-legato**

## Funzioni del fegato

- Metabolica: omeostasi glicemica, metabolismo delle lipoproteine
- Sintetica: albumina, fattori della coagulazione, complemento, proteine di legame
- Accumulo: glicogeno, grassi, vitamine, metalli (Fe, Co)
- Catabolica: bilirubina, ormoni, sostanze xenobiotiche
- Escretoria: bile (bilirubina, colesterolo, fosfolipidi, rame)

## Cenni di patologia

---

Grazie alle sue caratteristiche, il fegato ha un'ampia riserva funzionale, ovvero **occorre** la perdita di un'elevata percentuale di parenchima prima che si manifestino clinicamente i segni di insufficienza epatica.

Una volta realizzatasi l'insufficienza epatica, il deficit di ciascuna delle funzioni elencate in precedenza comporterà conseguenze cliniche più o meno gravi.

- DEFICIT METABOLICO:
  - Disordini del metabolismo glicemico: da ridotta tolleranza fino a Diabete Mellito franco
  - Disordini del metabolismo lipidico: ipocolesterolemia
- DEFICIT BIOSINTETICO
  - ipoalbumina: edemi, ascite
  - ipocoagulabilità, tendenza al sanguinamento
  - ↓ complemento: infezioni

- DEFICIT DI ACCUMULO: deficit di glicogeno, grassi, vitamine, metalli
- DEFICIT CATABOLICO:
  - iperbilirubinemia: ittero misto,
  - ormoni: ginecomastia
  - sostanze xenobiotiche: encefalopatia epatica
  - equilibrio tra vasocostrittori e dilatatori: Sindrome epatorenale, ascite
- DEFICIT ESCRETORIO:
  - bilirubina

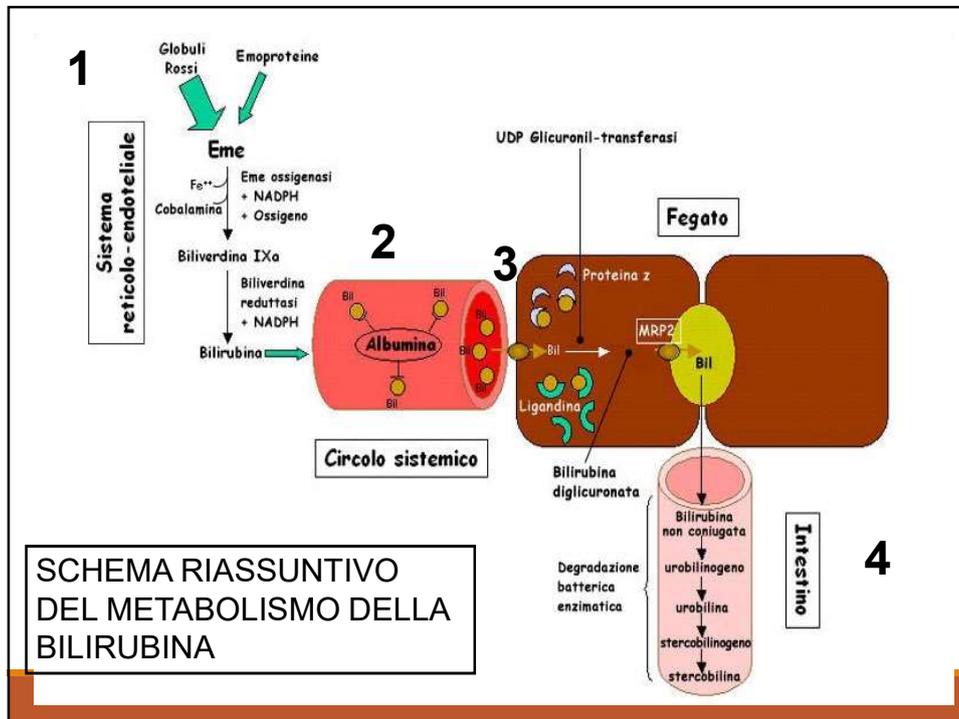
## INSUFFICIENZA EPATICA

- Ittero
- Encefalopatia–coma
- Sindrome epato-renale-anuria
- Deficit coagulativi–rischio di sanguinamento
- Ipoalbuminemia–edema, ascite
- Complicanze polmonari -  $\downarrow$  O<sub>2</sub>
- Alterazioni endocrine–ginecomastia, etc

## METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

Si può schematicamente suddividere in 3 momenti fondamentali:

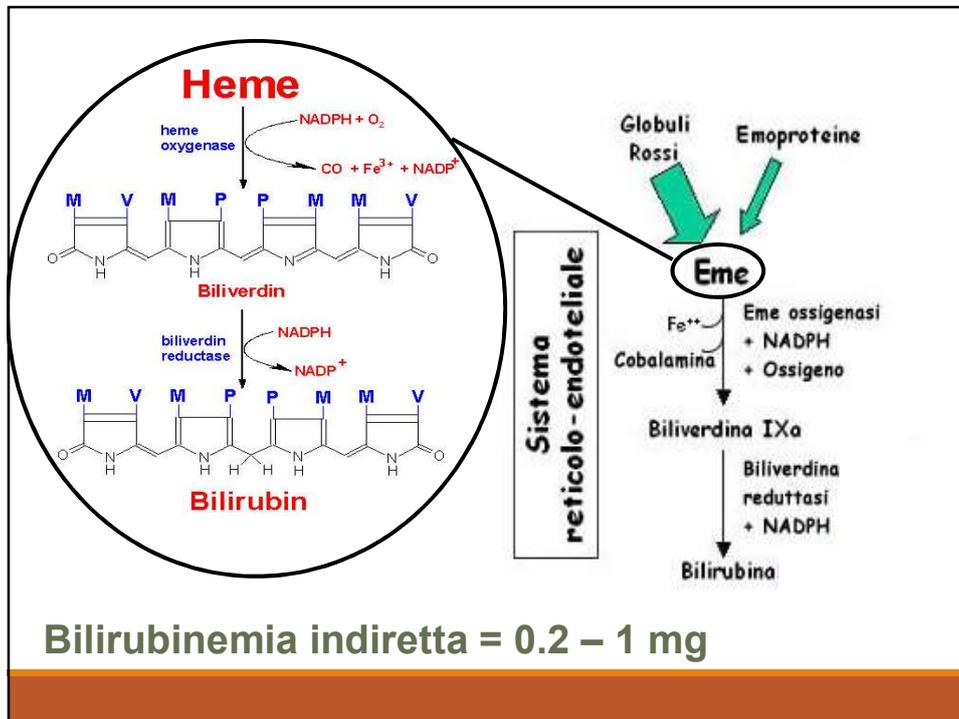
1. Produzione
2. Trasporto ematico
3. Metabolismo epatico
  - a. Captazione
  - b. Glucurono-coniugazione
  - c. Escrezione
4. Metabolismo intestinale



## 1 – PRODUZIONE

- Globuli rossi invecchiati (85%)
- Ematopoiesi inefficiente (10%)
- Emoproteine di fegato e rene (es.  $P_{450}$ ) 5%

Produzione giornaliera 250-350 mg/24h



## 2 - TRASPORTO EMATICO

La bilirubina così prodotta, detta non coniugata o indiretta, è LIPOSOLUBILE (e quindi idrofoba).

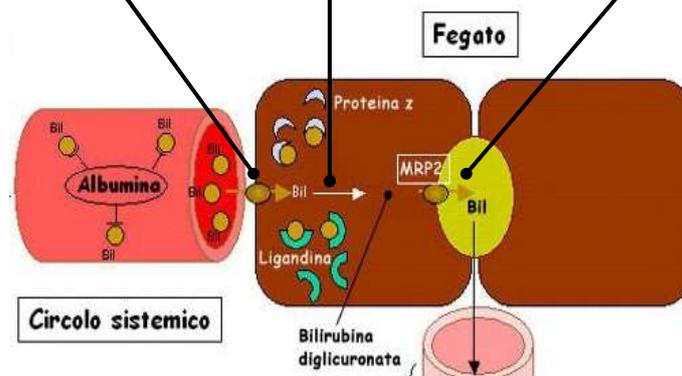
Per essere trasportata nel plasma, pertanto, necessita di un carrier, rappresentato dall'ALBUMINA che, mediante legame covalente, ne impedisce il passaggio nei tessuti (pericoloso soprattutto nel SNC nei bambini per neurotossicità).



**Circolo sistemico**

### 3 – METABOLISMO EPATICO

a. Captazione    b. Coniugazione    c. Escrezione



#### 3a. CAPTAZIONE EPATICA

Al polo sinusoidale dell'epatocita è presente un recettore di membrana che consente il trasporto all'interno della cellula della bilirubina non coniugata, separata dall'albumina.

## 3b. CONIUGAZIONE

---

Una volta veicolata nel citoplasma, la bilirubina si lega alla glutathione-S-transferasi (ligandina).

Poi avviene la coniugazione (esterificazione), ad opera della bilirubin-uridin-difosfato-glucuronil-transferasi (UGT) a formare **diglucuronide**.

## 3c. ESCREZIONE

---

La bilirubina coniugata (o diretta) è idrosolubile e come tale può essere escreta dal polo biliare dell'epatocita all'interno dei canalicoli biliari.

Nel plasma si ritrovano entrambi i tipi di bilirubina, sia quella non coniugata (indiretta) che quella coniugata (diretta).

Bilirubina totale: 0.1 – 1 mg/dl

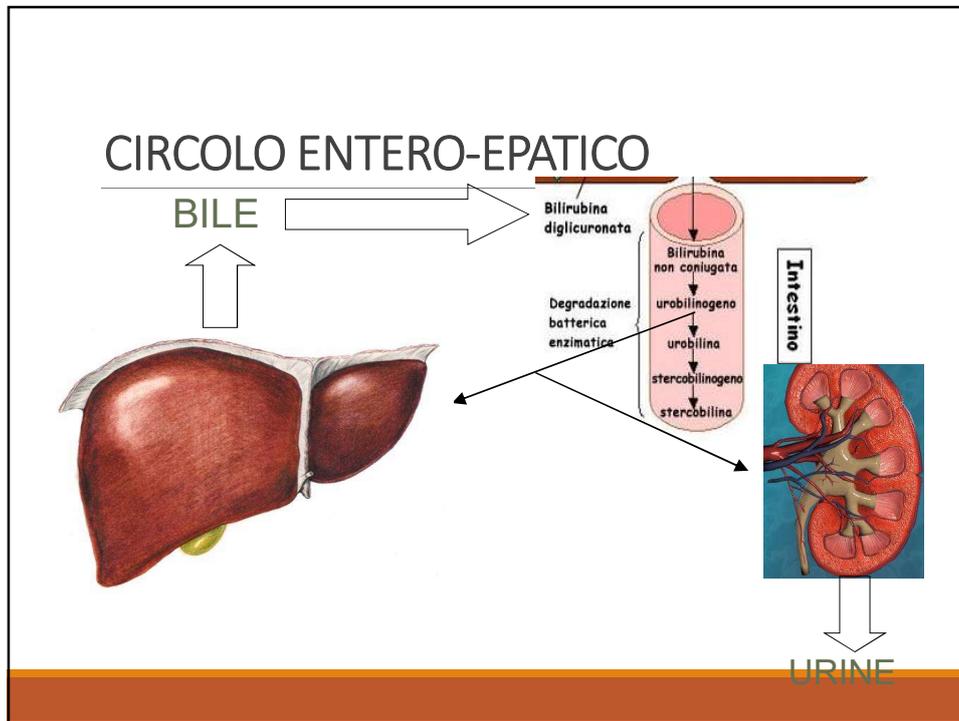
– Bilirubina indiretta o non coniugata: 0.1 – 1 mg/dl

– Bilirubina diretta o coniugata: 0 – 0.20 mg/dl

#### 4 – METABOLISMO INTESTINALE

Nel colon la flora intestinale trasforma la bilirubina in UROBILINOGENO, che può prendere due differenti sentieri:

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

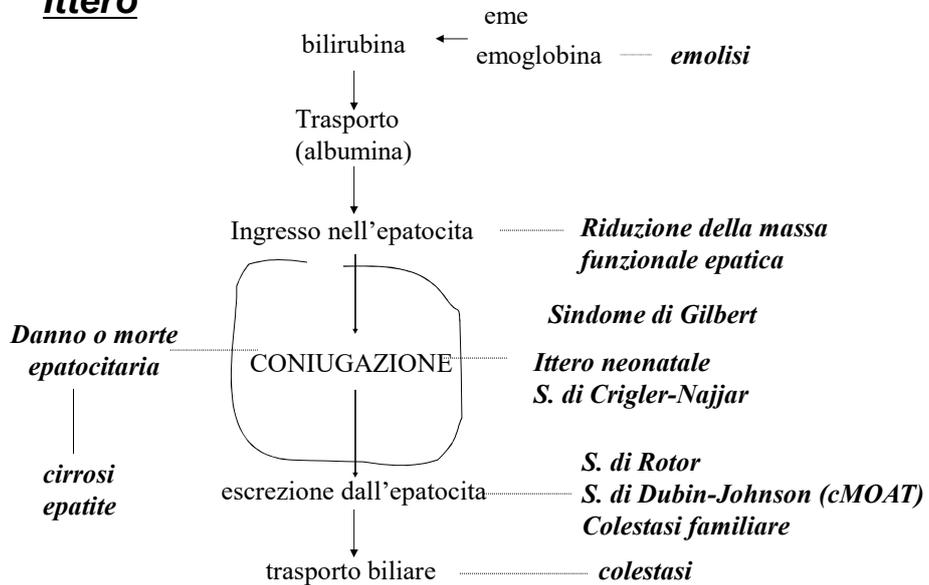


## ITTERO

---

“Colorazione giallastra della cute e delle mucose visibili, conseguente all’aumento della bilirubina plasmatica oltre i 2 – 2,5 mg/dl”.

## Ittero



Bilirubina totale: 0.1 – 1 mg/dl

- Bilirubina indiretta o non coniugata: 0.1 – 1 mg/dl
- Bilirubina diretta o coniugata: 0 – 0.20 mg/dl



**Subittero**

bilirubinemia > 1,5 mg/dl



**Ittero**

bilirubinemia > 2,5 mg/dl

## CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA degli ITTERI

---

1. Aumentata produzione
  - Emolisi
  - Eritropoiesi inefficace
  - Ematomi grossolani
2. Difetti dell'epatocita
  - a) Difetto di captazione
    - I. Morbo di Gilbert (CONGENITO)
    - II. Uso di farmaci
    - III. Epatiti acute e croniche
    - IV. Cirrosi epatica

## CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA degli ITTERI

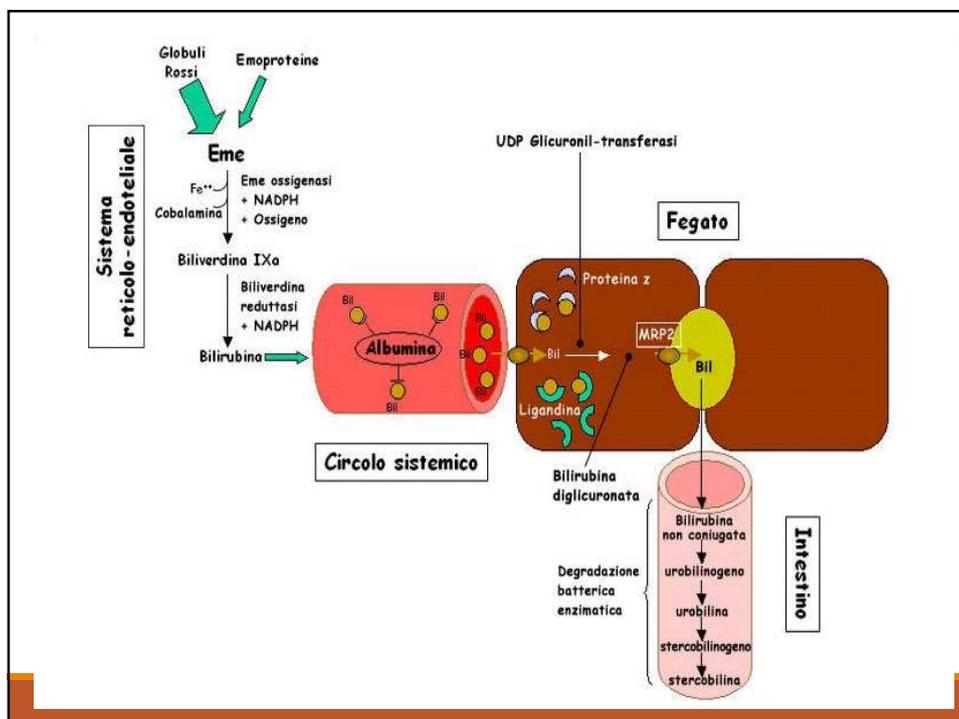
---

- b) Difetto di coniugazione
        - I. (Ittero fisiologico del neonato)
        - II. Sindrome di Crigler-Najjar Tipo I e Tipo II
        - III. Cirrosi epatica
      - c) Difetto di escrezione
        - I. Sindrome di Dubin-Johnson
        - II. Sindrome di Rotor

3. Difetto di escrezione biliare
  - Ostruzione biliare
  - Cirrosi epatica

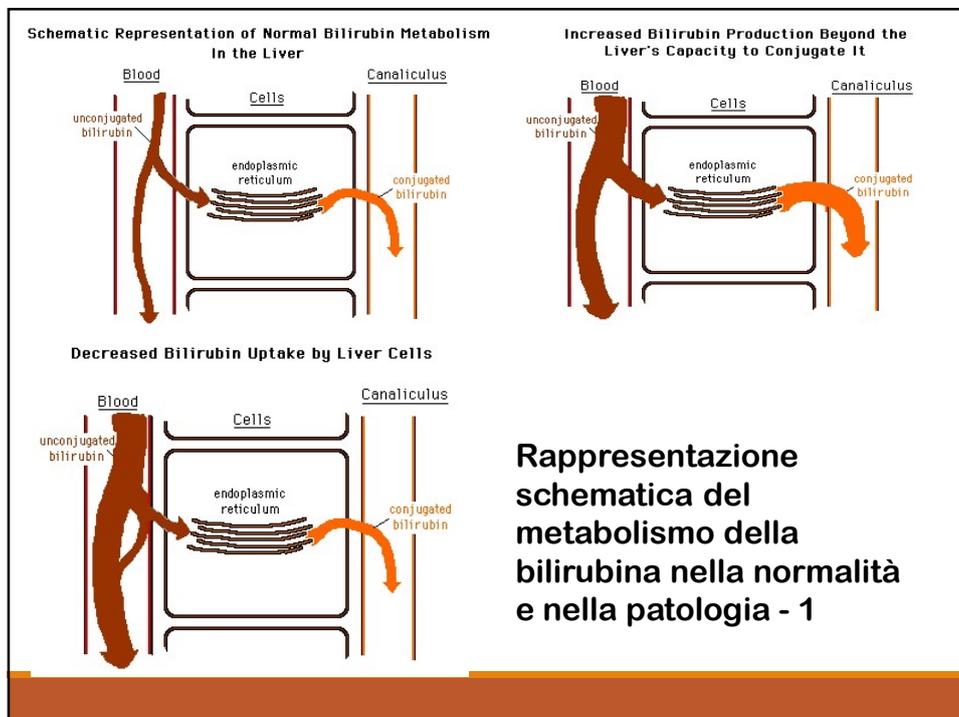
## DIAGNOSI DIFFERENZIALE

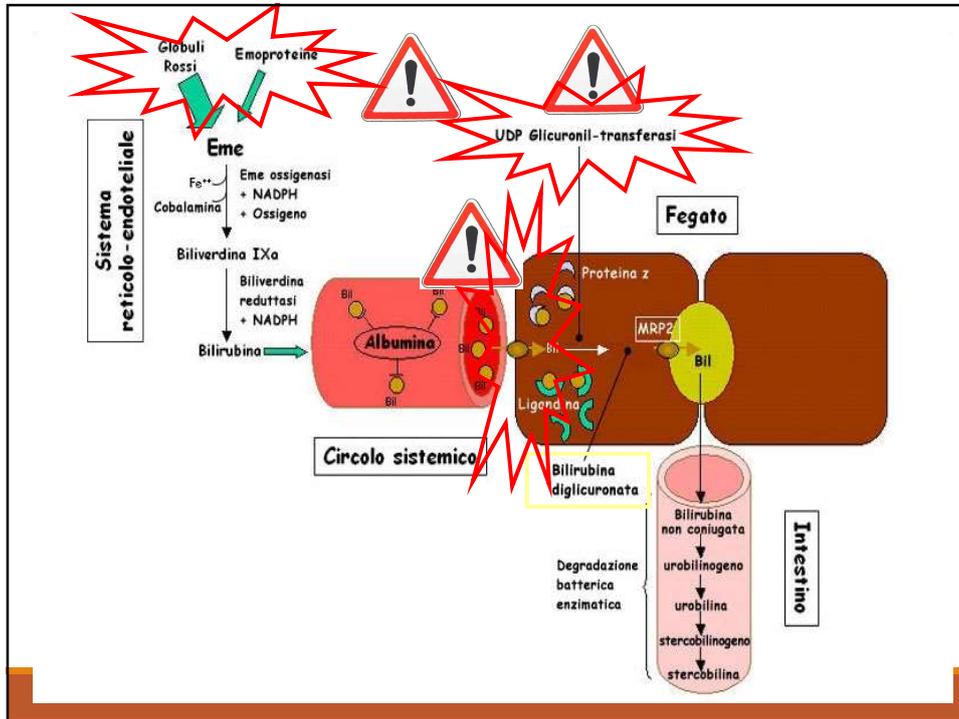
A grandi linee, un orientamento diagnostico sulla causa dell'ittero si può dedurre dalla bilirubinemia frazionata.



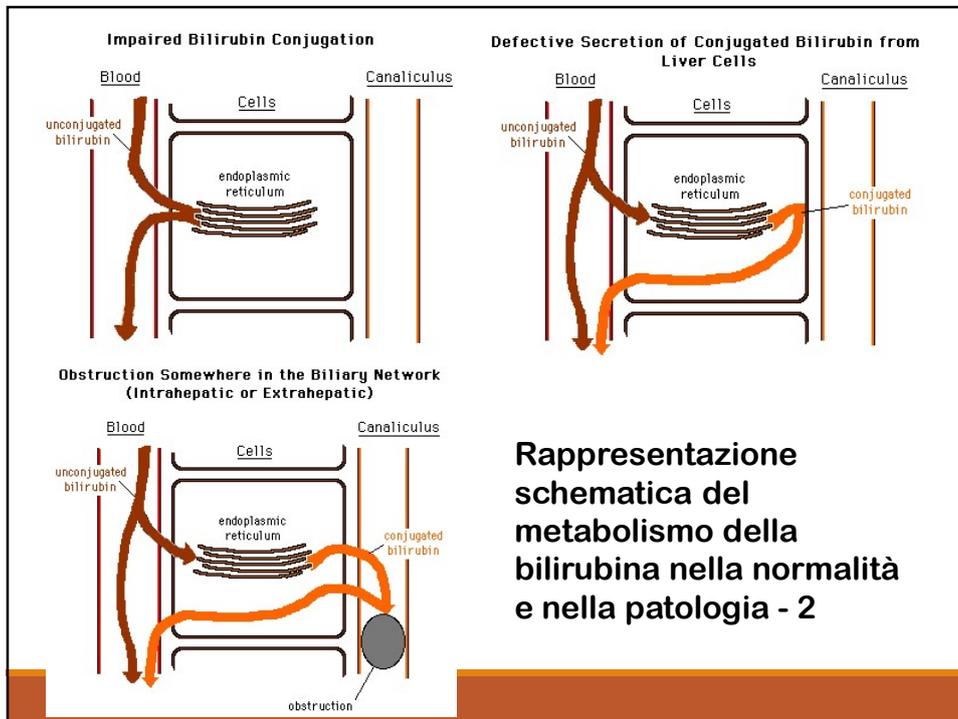
Infatti:

Se aumenta la quota INDIRETTA, cioè non coniugata, il difetto sarà a carico della produzione, della captazione o della coniugazione.





Se aumenta la quota DIRETTA, cioè coniugata, il deficit sarà verosimilmente a livello dell'ESCREZIONE BILIARE (ITTERO COLESTATICO).



## Sindrome di Gilbert

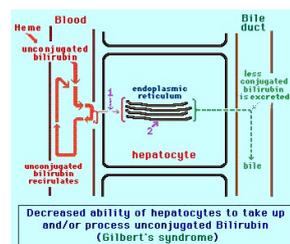
Iperbilirubinemia famigliare non-conjugata

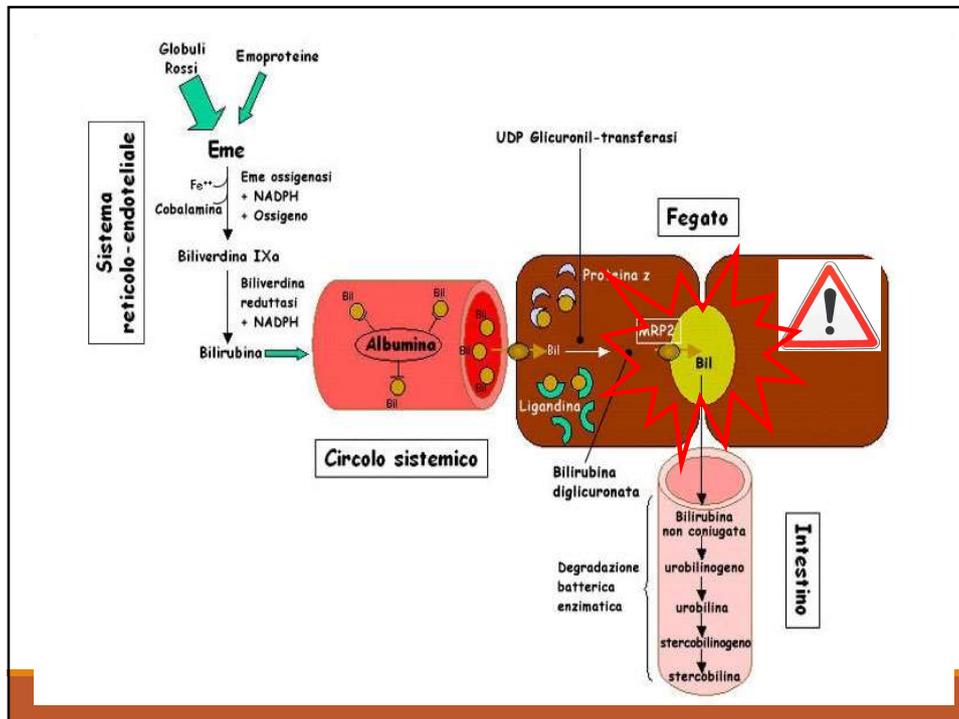
incidenza: alcuni % della popolazione, soprattutto maschi

L'ittero si manifesta durante in condizioni di stress, digiuno e può emulare una epatite

Modificazioni genetiche nella sequenza promoter del gene per la *UDP-glucuroniltransferasi*.  
con riduzione dell'espressione del gene

Aumento delle sequenze TA nella regione TATAA del promoter, che riduce il legame dei fattori di trascrizione





## ITTERO COLESTATICO

- Aumento della bilirubinemia, specie della quota DIRETTA o coniugata.
- Urine ipercromiche (color Coca-Cola): aumenta il riassorbimento di urobilinogeno nel circolo sistemico, quindi la sua escrezione urinaria. Ci può essere anche passaggio di bilirubina, per livelli ematici molto elevati.
- Feci ipo-acoliche: si riduce la formazione di stercobilina.
- Prurito sine materia: accumulo dei sali biliari.

## Cause di ittero colestatico

- Ostruzione biliare
  - intrinseca: calcoli, sabbia, neoplasie
  - estrinseca: neoplasie papilla di Vater, del pancreas
- Epatiti virali
- Epatite alcolica
- Farmaci
- Sostanze tossiche
- Gravidanza

## Colestasi

### Produzione e secrezione biliare

#### Fegato

- meccanismi di trasporto negli epatociti
- Integrità strutturale dell'epatocita
- energia

#### Flusso Biliare

- \* Dotti biliari intraepatici
- \* Dotti biliari extraepatici

#### Principali componenti della bile

- \* acqua
- \* Sali biliari
- \* Fosfolipidi
- \* Colesterolo e altri steroidi
- \* minerali
- \* Sostanze endogene (es. GSH,...)
- \* Sostanze esogene (farmaci, tossine, ecc.)

Importante È la *fluidità*

### Membrana Basolaterale

- \* ATPase sodio-potassio
- \* Canali del potassio
- \* Trasporto sodio dipendente (protoni, bicarbonato)
- \* *NTCP* – sodium-taurocholate cotransporter (trasportatore primario per la captazione sali-biliari dipendente dal sangue portale)
- \* *OATP1,2* – trasportatore anionico-organico (sodio indipendente)  
(carrier multispecifico: Sali biliari, anioni organici, bilirubina, estrogeni ...)

### Membrana Canalicolare (apicale)

- \* *MDR1* – multidrug-resistance-1 P-glycoprotein  
(escrezione ATP dipendente di cationi organici, tossine, xenobiotici)
- \* *MDR3* – multidrug-resistance-1 P-glycoprotein  
(trasporto dei fosfolipidi)
- \* *BSEP* – bile-salt export pump  
(trasporto Sali-biliari-ATP-dipendente nella bile, regolatore del flusso biliare)
- \* *MRP2/cMOAT* – canalicular multispecific organic-anion transporter (trasporto ATP-dipendente di anioni organici, compreso il diglucuronide della bilirubina)

### Cause di colestasi

- \* epatocellulari
- \* canalicolari  
(transportatori)
- \* duttulari
- \* extraepatiche

### Epatocitaria e dei sistemi di trasporto

- Danno epatocitario, in particolare anche del metabolismo energetico
- Difetti congeniti dei sistemi di trasporto
- Competizione tra differenti sostanze per il medesimo sistema di trasporto
- Variazione nell'espressione genica dei sistemi di trasporto

### Disordini Ereditari

- \* *progressive familiar intrahepatic cholestasis (PFIC)*
  - tipo 1 - *MDR3*
  - tipo 2 - *BSEP*
- *Sindrome di Dubin-Johnson*
  - *cMOAT*

### Disordini canalicolari

- \* *colangite* (compresa quella di origine autoimmune)
- \* **granulomi**
- \* **ischemie**
- \* **Fibrosi cistica**
- \* **tumori ...**

### Patologie extraepatiche

- \* **colecistiasi (calcoli)**
- \* **tumori**

### Secondarie

- \* **Stasi biliare**
- \* **Mancato deflusso di bile nell'intestino**

### Danno epatocitario ed epatico

#### - *acidi biliari*

- \* Azione detergente, danno di membrana
- \* Attivazione delle lipasi
- \* Meccanismo vasoattivo
- \* Interferenza con il metabolismo, trasduzione
- \* Entrano nelle membrane, in particolare per legame covalente con le proteine
- \* Apoptosi
- \* Meccanismi immunomodulatori

#### - *bilirubina*

disaccoppiamento mitocondriale  
ittero

#### - *leucotrieni*

effetti emodinamici

flogosi

#### - *rame*

perossidazione lipidica

#### - *colesterolo*

modificazioni della fluidità di membrana

**Sequela:**  
***Cirrosi biliare***

## Mancanza di bile in intestino

- \* Maldigestione dei lipidi
- \* Malassorbimento, in particolare delle vitamine liposolubili (ipovitaminosi)
  - calcio, osso (D)
  - coagulopatia (K)
  - danno dell'epitelio, vision disturbances etc. (A)
- \* Acolic nelle feci

## Manifestazioni Cliniche

- \* ittero
- \* prurito (acidi biliari, endorfine)
- \* dolore (ostruzione biliare extraepatica)
- \* turbe della digestione

## **Epatite Virale Acuta**

Infiammazione diffusa del fegato causata dai virus dell'epatite A, B, C, D, E

Quattro fasi di sintomi:

1. Prodromica
2. Pre-itterica
3. Ifterica
4. Di convalescenza

## **Epatite Fulminante**

---

Sindrome clinica caratterizzata da severa insufficienza epatica, insorta acutamente ed a decorso rapidamente progressivo.

## **Epatite Cronica**

Condizione caratterizzata da epatite (o da evidenza di alterazione biochimica/clinica di epatopatia), presente da almeno 6 mesi e confermata dal riscontro biotico di infiammazione epatica irreversibile.

## Epatopatie ad impronta colestatica

---

### Cirrosi biliare primitiva (CBP)

- cirrosi epatica immuno-mediata secondaria a ostruzione o infezione dei dotti biliari intraepatici di piccolo e medio-calibro, mentre l'albero biliare extraepatico è normale
- 90% dei pazienti di sesso FEMMINILE

## Epatopatie ad impronta colestatica

---

### Colangite sclerosante

- Flogosi e fibrosi di porzioni dei dotti biliari extraepatici, con o senza coinvolgimento delle vie biliari intraepatiche.

## Test di Funzione Epatica

---

“FUNCTION”	TEST(S)
Necrosi	ALT, AST, AST:ALT
Colestasi	ALP, GGT, bilirubin
Viral Markers	hepatitis markers
Sintesi Proteica	Albumina, PT, PTT
Reazione al danno	immunoglobuline
Markers Tumoriali	LDH, AFP, CEA

## Indicatori di Necrosi

normali ALT e aumentata AST: nonepatica

---

AST:ALT > 2: acute alcoholic hepatitis  
> 1: in chronic disease: alcoholic  
< 1: in acute viral hepatitis

Nella epatite acuta alcoolica :  
- AST & ALT < 250 U/L

Brusco aumento fino a > 10,000 U/L nella  
ipossia, danno da acetaminofene, herpes simplex

predominanza di ALT/AST rispetto a ALP/GGT depone  
più per la necrosi che per la colestasi

## Indicatori di Colestasi

Aumento di ALP e GGT: Epatica

Aumento di ALP con normale GGT: Osseo

Aumento di ALP e bilirubina normale: significa colestasi focale intraepatica

I gruppi sanguigni O e B secretori possono aumentare l'ALP postprandiale intestinale

Predominanza di ALP/GGT rispetto ALT/AST depone più per la colestasi rispetto alla necrosi

Moderati isolati incrementi di GGT

- alcool, anticonvulsanti, diabete, ipertiroidismo  
settimane successive dopo MI acuta