

Itteri

Corso di Metodologia Clinica
III° Anno – Corso di Laurea di Medicina e
Chirurgia
Dir. Prof. Roberto Manfredini



Ittero

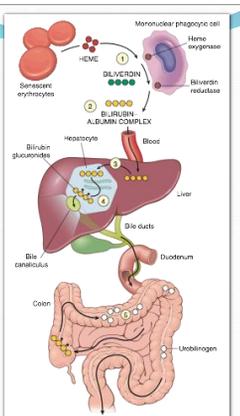
Colorazione giallastra della cute e delle mucose visibili
che consegue all'accumulo della bilirubina nel siero
sopra il valore di 2,5 mg/dl

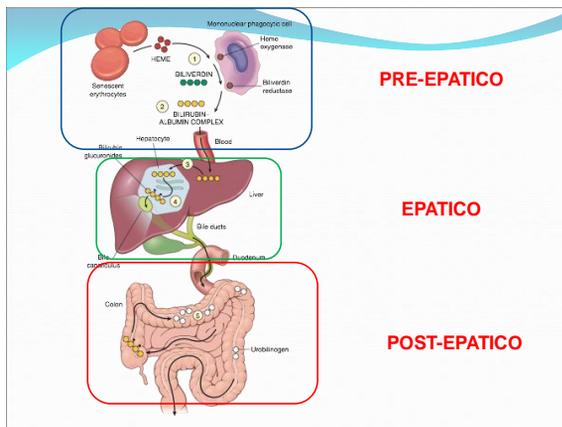
Subittero

Colorazione giallastra delle sclere che si manifesta per
valori di bilirubina nel siero superiori a 1,5 mg/dl

METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

1. Catabolismo degli eritrociti invecchiati da parte del sistema monillo macrofagico (miza, fegato, midollo osseo).
2. Ossidazione del gruppo eme a biliverdina da parte dell'enzima eme-ossigenasi.
3. Riduzione della biliverdina a bilirubina ad opera della biliverdina-reduktasi.
4. Rilascio della bilirubina nel sangue, che, essendo insolubile, si lega all'albumina plasmatica.
5. Captazione dai trasportatori di membrana presenti sugli epatociti.
6. Coniugazione con 1 o 2 molecole di acido glucuronico.
7. Escrezione della bilirubina glucuronidata, idrosolubile, attraverso la bile.
8. Nel canale digerente viene degradata ad urobilogeno dagli enzimi batterici, il quale viene per la maggior parte eliminato con le feci, mentre un 20% circa viene riassorbito nell'ileo e nel colon, ricorrendo al fegato e re-eliminato con la bile (circolo entero-epatico). Una minima parte di urobilogeno riassorbito viene escreto attraverso le urine.





Fisiopatologia dell'ittero

- PRE-EPATICO:**
- eccessiva produzione della bilirubina
- EPATICO:**
- difetto di captazione
 - difetto di coniugazione
 - difetto di escrezione
- POST-EPATICO:**
- ostruzione meccanica delle vie biliari

...prima di parlare di ittero...

Quali sono gli indicatori di danno epatico?

Indici di danno epatocellulare:

- ALT
- AST
- Colinesterasi
- INR
- Bilirubina

Indici di colestasi:

- GGT
- ALP
- ALT/AST
- Bilirubina

Ittero pre-epatico

- Anemie emolitiche
- Stravasi ematici
- Infarti emorragici
- Eritropoiesi inefficace

Clinica

- Iperbilirubinemia di tipo indiretto
- Feci pleiocromiche
- Urine con urobilinuria (non da bilirubina, ma da urobilinogeno!)

Bilirubina: *produzione*

- Prodotto terminale del catabolismo dell'eme
- In condizioni fisiologiche un adulto produce ogni giorno 250-350 mg di bilirubina costituita da:
 - *quota emocateretica* (deriva dalla distruzione dei globuli rossi)
 - *quota eritropoietica* (deriva dalla eritropoiesi inefficace cioè
 - a) molecole di eme neoformate e non utilizzate nella sintesi dell'emoglobina
 - b) distruzione intramidollare di eritroblasti, reticolociti e globuli rossi neoformati)
 - *quota epatica* (deriva dal catabolismo di molecole emoproteiche contenute negli epatociti es. Citocromo P450 ecc.)

**QUESTE 3 QUOTE COSTITUISCONO LA
BILIRUBINA NON-CONIUGATA**

Bilirubina: *trasporto*

- Nel sangue la bilirubina è legata per la massima parte **all'albumina**
- L'albumina può legare la bilirubina sino ad un rapporto di 8,2 mg di bilirubina per grammo di albumina (es: in un paziente con albuminemia di 3 gr./dl la bilirubina può legarsi all'albumina sino alla concentrazione di circa 25 mg/dl)
- La stabilità del complesso albumina-bilirubina è di estrema importanza in quanto impedisce che la bilirubina non coniugata sia dannosa all'encefalo (ittero nucleare) ed al rene (altera lo scambio Na^+/H^+)
- Anche in presenza di albuminemia normale la bilirubina può essere spostata dall'albumina per alterazioni del pH ematico oppure, per competizione, da sostanze endogene (acidi biliari, acidi grassi a lunga catena) o esogene (mezzi di contrasto, furosemide, salicilati ecc.)

Sindrome di Crigler-Najjar

Impaired Bilirubin Conjugation

Blood: unconjugated bilirubin

Cells: endoplasmic reticulum

Canaliculus

Tipo I

- Ittero grave a trasmissione di tipo autosomico recessivo da difetto dell'attività della bilirubina glucuronosiltransferasi (GT)
- Si manifesta nei primi giorni di vita
- Bilirubina: > 20 mg/dl
- Altri test epatici: normali
- Prognosi infausta

Tipo II

- Valori di bilirubina più moderati: 5-20 mg/dl
- Trasmissione di tipo autosomico dominante

La differenza tra le due forme è che la CNS1 è caratterizzata da un deficit enzimatico completo, mentre la CNS2 il deficit enzimatico è parziale e risponde al fenobarbital.

Difetto di escrezione - colestasi intraepatica

Sinusoide epatico

Canalicolo biliare

- Epatite colestatica
- Cirrosi biliare
- Colangite sclerosante
- Sindrome di Dubin-Johnson e Rotor
- Colestasi ricorrente famigliare
- Colestasi gravidica
- Colestasi da farmaci (steroidi anabolizzanti, contraccettivi orali, clorpromazina, antibiotici)
- Colestasi da perossisomopatie

Defective Secretion of Conjugated Bilirubin from Liver Cells

Blood: unconjugated bilirubin

Cells: endoplasmic reticulum

Canaliculus: conjugated bilirubin

Sindrome di Dubin-Johnson

- Rara forma conseguente alla perdita di funzione della proteina carrier della bilirubina per mutazioni omozigoti del gene ABCG2; tale gene codifica per il trasportatore della membrana apicale ATP-dipendente, che media il flusso dei glucuronidi della bilirubina e gli altri anioni organici coniugati dagli epatociti verso la bile
- Andamento cronico, compare nell'adolescenza e si intensifica nel corso di malattie intercorrenti, gravidanza, assunzione di estrogeni
- Bilirubina: 2-10 mg/dl
- Trasmissione in modo autosomico recessivo

Sindrome di Rotor

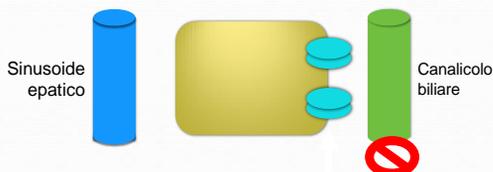
- Malattia epatica benigna ereditaria autosomica recessiva caratterizzata da iperbilirubinemia cronica prevalentemente coniugata e non emolitica e da un quadro istologico normale alla biopsia epatica.
- Viene diagnosticata di solito nei bambini e negli adolescenti
- I livelli della bilirubina totale nel siero sono elevati (tra 2 - 5 mg/dl).
- Le concentrazioni relative e assolute delle coproporfirine urinarie sono elevate.
- La base genetica della malattia non è nota e il quadro clinico, biochimico e istologico non sono specifici, la diagnosi viene posta per esclusione.

Clinica

Per difetto di captazione e coniugazione

- Iperbilirubinemia indiretta
- Modesta diminuzione dell'urobilinogeno fecale senza una significativa perdita di pigmentazione delle feci
- Diminuzione dell'urobilinogeno nelle urine
- Assenza di bilirubina nelle urine

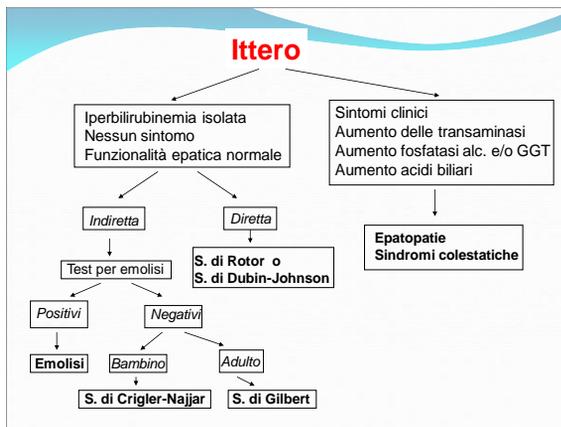
Difetto di escrezione - colestasi extraepatica



- Calcoli della colecisti
- Neoplasie delle vie biliari
- Compressione estrinseca (carcinoma testa del pancreas, pseudocisti pancreatiche, pancreatite acuta o cronica, metastasi linfonodali)
- Flogosi delle vie biliari
- Stenosi benigne delle vie biliari
- Discinesia dello sfintere di Oddi
- Infezioni e parassitosi

Clinica ittero ostruttivo

- Iperbilirubinemia soprattutto di tipo diretto
- Diminuzione dell'urobilinogeno nelle feci, che nelle forme più gravi possono essere completamente acoliche
- Presenza di bilirubina diretta nelle urine e diminuzione fino a completa assenza di urobilinogeno (urine color marsala).



Colestasi

Sindrome clinica ad eziologia multipla, caratterizzata dalla ritenzione nel fegato e nel compartimento ematico di una o più sostanze normalmente secrete nella bile e causata da:

- deficit completo o selettivo della secrezione biliare
- presenza di uno o più ostruzioni dell'albero biliare intra o extra-epatico

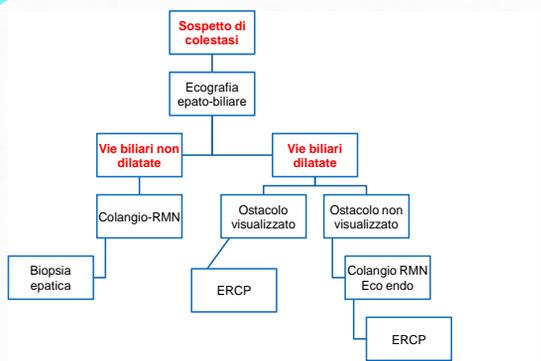
Colestasi intraepatica

- **Da cause parenchimali**
 - epatiti virali
 - epatite alcolica
 - epatite da farmaci
 - epatiti autoimmuni
 - colestasi della gravidanza
- **Su base genetica**
- **Sindromi da vanificazione dei dotti biliari non genetiche**
 - Cirrosi biliare primitiva (CBP)
 - Colangite sclerosante primitiva (CSP)
 - Colangite autoimmune (CBP AMA-negativa)
 - Sindromi da overlap CBP o CSP/epatite autoimmune
 - Duttopenia idiopatica dell'adulto
- **Infettive**
 - da colangite batterica
 - da sepsi generalizzata
 - da infezioni del fegato e delle vie biliari (virus, miceti, parassiti)
- **Da calcolosi intraepatica**
- **Neoplastiche**
 - da sindrome paraneoplastica
 - da infiltrazione epatica
 - da compressione dell'albero biliare
- **Post-trapianto di fegato**

Colestasi extraepatica

- **Litiasi del coledoco**
- **Stenosi benigne delle vie biliari**
 - dello sfintere di Oddi
 - iatrogene
 - ischemiche
- **Stenosi maligne delle vie biliari**
 - colangiocarcinoma
 - tumori della papilla
 - tumori del pancreas
- **Compressioni estrinseche**

Algoritmo diagnostico nella colestasi



Danno epatico da farmaci (DEF)

- Epidemiologia
- Meccanismi patogenetici
- Quadri clinico-patologici
- Diagnosi
- Sorveglianza

Danno epatico da farmaci

- Rappresenta circa il 6% di tutti gli eventi avversi da farmaci
- È la causa più frequente di sospensione di farmaci dal commercio
- Rappresenta circa il 5% dei casi di ittero o di epatite acuta extraospedaliere
- Rappresenta circa il 10-40% dei casi di ittero o di epatite acuta ospedalizzati: l'incidenza è più elevata tra i soggetti anziani
- È una causa importante di insufficienza epatica acuta (16% dei casi); incidenza più elevata nei soggetti anziani.

Danno epatico da farmaci (DEF)

Ampio spettro di sindromi clinico-patologiche associate a ridotta funzione epatica secondarie all'assunzione di farmaci



Danno epatico da farmaci : incidenza

14 casi /1000000 abitanti anno

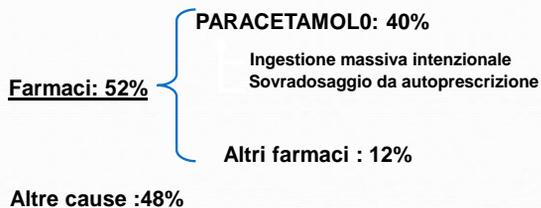
Una quota 16 volte più elevata delle denunce alla Agenzia di farmacovigilanza francese

Ospedalizzazione: 12%

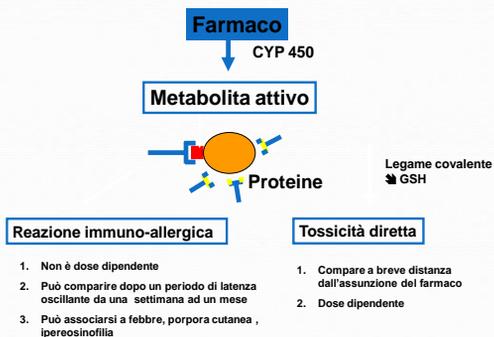
Mortalità : 6%

Incidenza: 0,8/1000000/anno

Epatiti acute fulminanti negli USA



Danno epatico da farmaci : meccanismi patogenetici



Danno epatico da farmaci Quadri clinico-patologici

Si può manifestare come:

- **Danno prevalentemente epatocellulare**
 - aumento principalmente delle AST/ALT
- **Danno prevalentemente di tipo colestatico**
 - aumento delle ALP > 2 volte la norma e delle GGT con o senza ittero. Spesso è presente prurito
- **Danno misto epatocellulare / colestatico**
 - aumento consensuale delle AST/ALT e delle ALP , delle GGT con o senza ittero. Può essere presente prurito

Diagnosi di DEF

- DEF è una diagnosi di **esclusione** ed è basata sulla **associazione temporale** fra assunzione del farmaco e manifestazione del danno epatico; non vi sono esami di laboratorio specifici
- DEF è una diagnosi retrospettiva
 - Escludere altre cause
 - La sospensione del farmaco richiede follow-up (il sospetto DEF è regredito dopo “*dechallenge*”)
 - La manifestazione clinica è già nota in letteratura
 - Il “*rechallenge*” è una misura diagnostica considerata non etica e non deve essere praticata specie se sospettiamo un meccanismo patogenetico immuno-allergico

Danno epatico da farmaci

- Un DEF è sospettabile in tutti i soggetti che hanno iniziato un nuovo trattamento farmacologico nelle ultime settimane
- Non escludere il rischio di DEF da prodotti di erboristeria o da banco
- Nel sospetto di DEF, sospendere il farmaco o i farmaci sospettati e ricercare i criteri di conferma/esclusione
- I soggetti con sospetto DEF associato a ittero hanno una prognosi severa
