

Comprende versione
ebook



Marcello Ciaccio

Elementi di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Con il patrocinio di



Accedi ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse
un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuoi lettore!**



Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e accedere ai contenuti digitali.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie

Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per 18 mesi.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edisesuniversita.it** e segui queste semplici istruzioni

▼
Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

▼
Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



I contenuti digitali sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere all'**Ebook**, ovvero la versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire.

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.

Marcello Ciaccio

Elementi di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio



a cura di MARCELLO CIACCIO

Elementi di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Copyright © 2020, EdiSES Università S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0

2025 2024 2023 2022 2021 2020

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

*A norma di legge è vietata la riproduzione,
anche parziale, del presente volume o parte
di esso con qualsiasi mezzo.*

L'Editore

*L'Editore ha effettuato quanto in suo potere
per richiedere il permesso di riproduzione
del materiale di cui non è titolare del
copyright e resta comunque a disposizione
di tutti gli eventuali aventi diritto.*

Fotocomposizione:

Vincenzo Scasserra

Stampato presso la:

Petruzzi S.r.l.

Via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)

per conto della

EdiSES Università S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

Tel 081/7441706-07 Fax 081/7441705

<http://www.edisesuniversita.it> e-mail: info@edisesuniversita.it

ISBN 978-88-3623-010-5

Prefazione

La Medicina di Laboratorio è considerata, oggi, una branca fondamentale della Medicina, con un ruolo chiave in tutto il percorso clinico-assistenziale, dallo *screening*, alla diagnosi, alla diagnosi differenziale, alla prognosi, alla terapia ed al monitoraggio di qualsiasi patologia.

Dal Royal College of Pathologists è stata definita come “la scienza nascosta che salva la vita”. Infatti, basti pensare che essa influenza più del 70% delle decisioni cliniche.

La Medicina di Laboratorio rappresenta, quindi, una disciplina clinica insostituibile nella Medicina ospedaliera e territoriale, con una funzione fondamentale e attiva nel processo di cura del Paziente. È, pertanto, fondamentale che tutti gli Studenti dei Corsi di Laurea del Settore Sanitario conoscano tale disciplina e i principi che ne stanno alla base. In tal modo, gli Studenti di oggi saranno i Professionisti di domani, con una formazione completa che consentirà loro di applicare in modo appropriato tutti gli strumenti a loro disposizione per la corretta gestione del Paziente.

I testi riguardanti la Medicina di Laboratorio e la Biochimica Clinica sono generalmente rivolti agli Studenti dei Corsi di Laurea in Medicina ed agli Specialisti del settore. Pertanto, considerato il notevole successo ottenuto dalla pubblicazione della prima e della seconda edizione del libro “Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio” e vista la necessità di fornire le basi di tale disciplina agli Studenti dei Corsi di Laurea Triennale, si è ritenuto opportuno redigere un testo in cui i principali argomenti della disciplina fossero trattati in forma semplificata.

Il testo è caratterizzato dalla presenza di capitoli che riguardano i più importanti aspetti della Biochimica Clinica, quali la diagnostica ematologica, il diabete mellito, le dislipidemie ed il rene, di cui viene fornito un quadro completo, spaziando dalla spiegazione dei meccanismi fisiopatologici alla descrizione dei principali quadri clinici, evidenziando l'importanza del ruolo della Medicina di Laboratorio e consentendo allo Studente di comprendere le caratteristiche biochimico-cliniche di ciascuna patologia descritta e di interpretare correttamente i dati di Laboratorio, secondo le indicazioni delle più recenti linee guida.

Questo testo è rivolto a tutti gli Studenti dei Corsi di Laurea Triennali che vogliono acquisire le basi della Biochimica Clinica e della Medicina di Laboratorio.

Marcello Ciaccio

Prof. Marcello Ciaccio, MD, PhD

Il Professore Marcello Ciaccio, specialista in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, è Professore Ordinario di Biochimica Clinica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo e Direttore del Dipartimento e dell'Unità Operativa Complessa di Medicina di Laboratorio del Policlinico Universitario "P. Giaccone" di Palermo. È, inoltre, Preside della Scuola di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Palermo e Past President Nazionale della SIBioC – Medicina di Laboratorio (Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica).

Il Prof. Ciaccio è impegnato in un'intensa attività di ricerca, come attestato dalle oltre 300 pubblicazioni scientifiche su riviste con rilevanza a livello nazionale e internazionale. In particolare, la sua ricerca è, principalmente, rivolta all'identificazione e validazione clinica di nuovi biomarcatori nell'ambito di malattie cardiovascolari, metaboliche e neurodegenerative. Inoltre, il Prof. Ciaccio è membro dell'*Editorial Board* di numerose riviste internazionali e ha partecipato alla stesura di Linee Guida e Documenti di Consenso su diverse patologie e condizioni cliniche.



Autori

Marcello CIACCIO (Coordinatore) Ordinario di Biochimica Clinica, Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo, Dipartimento e UOC di Medicina di Laboratorio del Policlinico Universitario di Palermo, Past President SIBioC – Medicina di Laboratorio

Luisa AGNELLO Ricercatore di Biochimica Clinica, Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo

Giulia BIVONA Ricercatore di Biochimica Clinica, Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo

Chiara BONAGURI SS Diagnostica delle Malattie Autoimmuni, Laboratorio di Diagnostica Ematochimica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Anna CALDINI Laboratorio Generale, Dipartimento Aziendale Integrato dei Servizi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Ettore CAPOLUONGO Ordinario di Biochimica Clinica, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli “Federico II”

Paolo CARRARO Laboratorio Analisi, Azienda ULSS12 Veneziana, Mestre

Giuseppe CASTALDO Ordinario di Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli “Federico II” e CEINGE – Biotecnologie avanzate, Napoli, Past President SIBioC – Medicina di Laboratorio

Ferruccio CERIOTTI Laboratorio Analisi, Dipartimento Servizi e Medicina Preventiva, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Past President SIBioC – Medicina di Laboratorio

Gianfranco CERVELLIN Dipartimento interaziendale di Emergenza-urgenza dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Aldo CLERICÒ Scuola Superiore Sant’Anna, Pisa

Elisa DANESI Ricercatore di Biochimica Clinica, Sezione di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

Massimo FRANCHINI Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

Gianluca GESSONI Primario Servizio di Medicina Trasfusionale della ULSS 12 Veneziana, Direttore Dipartimento interaziendale di Medicina Trasfusionale della Provincia di Venezia, Ospedale dell’Angelo

Davide GIAVARINA Laboratorio Analisi, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Maria Stella GRAZIANI Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona

Gian Cesare GUIDI Emerito di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

Ilenia INFUSINO UOC Patologia Clinica, Ospedale “Luigi Sacco” – Polo Universitario, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

Giuseppe LIPPI Ordinario di Biochimica Clinica, Sezione di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona, Segretario della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)

Bruna LO SASSO Ricercatore di Biochimica Clinica, Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Palermo

Fabio MANONI Dipartimento dei Servizi di Diagnosi e Cura ULSS6 Euganea, Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Schiavonia (PD)

Alessandra MELEGARI Laboratorio di Patologia Clinica, Tossicologia e Diagnostica avanzata, Ospedale Baggiovara, Modena

Martina MONTAGNANA Associato di Biochimica Clinica, Sezione di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

Michele MUSSAP Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Cagliari

Franca PAGANI Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia

Mauro PANTEGHINI Ordinario di Biochimica Clinica, UOC Patologia Clinica, Ospedale “Luigi Sacco”, Centro di Ricerca per la Riferibilità Metrologica in Medicina di Laboratorio (CIRME), Università degli Studi di Milano

Gian Luca SALVAGNO Associato di Biochimica Clinica, Sezione di Biochimica Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Verona

Alda Tiziana SCACCHETTI Dipartimento Interaziendale ad Attività Integrata Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica, Ospedale Baggiovara, Modena

Tommaso TRENTI Laboratorio di Patologia Clinica, Tossicologia e Diagnostica avanzata, Ospedale Baggiovara, Modena

Martina ZANINOTTO Dipartimento Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Padova

Indice generale

Capitolo 1

Il ruolo della medicina di laboratorio
nel contesto clinico

1

- **Introduzione** 1
- **Integrazione tra laboratorio e clinica** 2
- **Appropriatezza in medicina
di laboratorio** 3
- **Medicina di precisione** 4

Capitolo 2

La fase pre-analitica

7

- **Introduzione** 7
- **Variabili legate al paziente** 8
 - Variabilità biologica
 - Variabilità pre-pre-analitica, legata alla preparazione e allo stato del paziente
- **Variabili legate al campione** 11
 - Richiesta di esame inappropriato o esame necessario non richiesto (appropriatezza della richiesta)
 - Errore di identificazione del paziente e dei campioni
 - Errore di tipo di contenitore
 - Campione insufficiente

- Campione coagulato 13
- Campione emolizzato 13
- Campione lipemico 13
- Campione itterico 14
- Misura degli indici di siero in laboratorio 15
- Ordine di campionamento (leggenda metropolitana?) 15
- Contaminazione da via di infusione 15
- Raccomandazioni per il prelievo venoso 15
- Raccomandazioni per l'accettabilità del campione 15
- Problemi di trasporto 18
- Problemi di trattamento pre-analitico in laboratorio 18
- **Indicatori di qualità pre-analitica** 18

Capitolo 3

- Generalità sugli esami di laboratorio e sui biomarcatori 21
- **Introduzione agli esami di laboratorio e ai biomarcatori** 21
- **Le caratteristiche ideali di un biomarcatore** 22
- **Possibili cause di aumento dei biomarcatori** 26
- **Efficienza ed efficacia diagnostiche** 27
- **Glossario utile** 27

Capitolo 4

Principali determinazioni enzimatiche e loro impiego clinico

■ Introduzione

■ Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica degli enzimi

- Rilascio degli enzimi dalle cellule
- Efflusso degli enzimi dalle cellule danneggiate
- Produzione alterata di enzimi
- Clearance degli enzimi

■ Scelta dei test enzimatici

■ Enzimi muscolari

- Creatin chinasi

■ Enzimi epatici

- Transaminasi
- Fosfatasi alcalina
- γ -glutammintransferasi

■ Enzimi pancreatici

- Lipasi
- Amilasi (pancreatica)

■ Enzimi ossei

- Fosfatasi alcalina (isoforma ossea)
- Fosfatasi acida (isoforma 5b tartrato-resistente)

■ Altri enzimi

- Lattato deidrogenasi
- Colinesterasi (pseudocolinesterasi)

Capitolo 5

Fegato

■ Introduzione	45
■ Itteri	45
■ Metabolismo della bilirubina	45
■ Classificazione degli itteri	47
■ Diagnosi	50
■ Epatite	52
■ Epatite virale	53
■ Epatite iatrogena	63
■ Alcolismo	64
■ Introduzione	64
■ Metabolismo dell'etanolo	65
■ Alterazioni cliniche correlate all'alcol	66
■ Biomarcatori di etilismo	67

Capitolo 6

Diagnostica proteica

■ Discrasie plasmacellulari	71
■ Rilevanza clinica	71
■ Tecnologia separativa	74
■ Diagnostica di laboratorio	77
■ Principali proteine sieriche di rilevanza clinica	80
■ Albumina	80
■ α_1 -antitripsina	81
■ Aptoglobina	81
■ β_2 -microglobulina	82

■ Ceruloplasmina	82	■ Recettore delle LDL	95
■ Sistema del complemento	83	■ Recettore <i>scavenger</i> di classe B tipo 1 (SR-B1)	96
■ Fattore reumatoide	83	■ Trasportatore di membrana ATP-dipendente A1 (ABCA1)	96
■ Immunoglobuline	84	■ Trasportatore di membrana ATP-dipendente G1 (ABCG1)	97
■ Proteina C reattiva	84	■ Trasportatori di membrana ATP-dipendenti G5 e G8 (ABCG5/ABCG8)	97
■ Transtiretina	85	■ AcilCoA-colesterolo aciltransferasi (ACAT)	97
Capitolo 7		■ Lipoproteina lipasi (LPL)	97
Biomarcatori dello stato nutrizionale	87	■ Lipasi epatica	97
■ Introduzione	87	■ Lecitina-colesterolo aciltransferasi (LCAT)	97
■ Malnutrizione	87	■ Proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP)	97
■ Valutazione dello stato nutrizionale	90	■ Metabolismo delle lipoproteine e dei lipidi	97
■ Biomarcatori dello stato nutrizionale	90	■ Via esogena del metabolismo lipidico	98
Capitolo 8		■ Via endogena del metabolismo lipidico	98
Dislipidemie	93	■ Trasporto inverso del colesterolo	99
■ Lipoproteine	93	■ Classificazione delle dislipidemie	100
■ Chilomicroni e chilomicroni <i>remnants</i>	94	■ Classificazione di Fredrickson	100
■ VLDL e IDL	94	■ Classificazione patogenetica	101
■ LDL	94	■ Dislipidemie e rischio cardiovascolare	104
■ HDL	95	■ Diagnosi delle dislipidemie	105
■ Lp(a)	95	■ Determinazione del profilo lipidico	105
■ Apolipoproteine	95	■ Diagnosi delle dislipidemie familiari	108
■ Molecole coinvolte nel metabolismo delle lipoproteine	95	■ Trattamento e terapia	110
		■ Modificazioni dello stile di vita per migliorare il profilo lipidico	111
		■ Terapia farmacologica	111

Capitolo 9

Diagnostica ematologica

Definizione di anemia	113
Esame emocromocitometrico	113
■ Misura dell'emoglobina	114
■ Misura dell'ematocrito	114
■ Conte cellulari	114
■ Indici eritrocitari e misure di distribuzione	117
■ Indici piastrinici e piastrinocrito	118
■ Reticolociti e indici reticolocitari	120
■ Conta differenziale dei leucociti (formula leucocitaria)	122
Principali forme di anemia	124
■ Anemie microcitiche	124
■ Anemie normocitiche	134
■ Anemie macrocitiche	144
Alterazioni delle piastrine	146
■ Valutazione della funzione piastrinica <i>in vitro</i> con PFA-100	147

Capitolo 10

Immunoematologia

Immunoematologia eritrocitaria	151
■ Antigeni gruppo-ematici eritrocitari	151
■ Anticorpi	153
■ Reazione antigene-anticorpo in immunoematologia eritrocitaria	153
■ Sistemi antigenici gruppo-ematici eritrocitari	154
Elementi di immunoematologia granulocitaria e piastrinica	163
■ Immunoematologia granulocitaria	163
■ Immunoematologia piastrinica	164
Aspetti analitici di immunoematologia eritrocitaria	165
■ Determinazione del gruppo AB0	165
■ Determinazione del tipo D e del fenotipo Rh	166
■ Studio degli antigeni appartenenti ad altri sistemi gruppo-ematici eritrocitari	167
■ Ricerca degli anticorpi anti-eritrocitari	167
■ Test indiretto all'antiglobulina (test di Coombs indiretto)	167
■ Test diretto all'antiglobulina (test di Coombs diretto)	169
■ Applicazioni della biologia molecolare all'immunoematologia eritrocitaria	170
Emostasi	173
Sistema vascolare	173
Bilancio emostatico	174
Fasi dell'emostasi	174
■ Emostasi primaria	174
■ Emostasi secondaria	179
■ Fibrinolisi	183
Disordini congeniti dei fattori della coagulazione	183
Esami di laboratorio per lo studio dell'emostasi	184
■ Campione biologico	185

Capitolo 11

■ Tempo di protrombina (PT)	186	■ Diagnostica di laboratorio delle malattie renali	200
■ Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT)	187	■ Esame standard dell'urina	200
■ Dosaggio del fibrinogeno (Fbg)	187	■ Azoto	201
■ Tempo di trombina (TT)	188	■ Urea	201
■ Test di miscela	188	■ Creatinina	202
■ Terapia anticoagulante	188	■ Stima del filtrato glomerulare mediante formule	204
■ Eparine e fondaparinux	188	■ Proteine plasmatiche di basso peso molecolare	205
■ Inibitori della vitamina K (VKA)	189	■ Biomarcatori di lesione tubulo-interstiziale	207
■ Inibitori diretti dei fattori II e X	189	■ NGAL	207
■ Terapia antiaggregante	190	■ Proteinurie	208
		■ Albuminuria	210
Capitolo 12		Capitolo 14	
Trombofilia	191	Esame chimico-fisico e morfologico delle urine (ECMU)	215
■ Cause ereditarie ed acquisite di trombofilia	191	■ Introduzione	215
■ Screening trombofilico	192	■ Fase pre-analitica	216
■ Indicazioni per l'esecuzione dello screening trombofilico	192	■ Raccolta del campione	216
■ Diagnosi di laboratorio	192	■ Conservazione del campione	217
■ Fattori interferenti con lo screening trombofilico	194	■ Arrivo al laboratorio	217
Capitolo 13		■ Fase analitica	217
Rene	195	■ Ispezione visiva	217
■ Malattia renale	195	■ Esame chimico-fisico	218
■ Malattia renale cronica (CKD)	196	■ Conteggio e morfologia della componente corpuscolata	223
■ Danno renale acuto (AKI)	198	■ Fase post-analitica	230
■ Nefropatia acuta da mezzo di contrasto	198	■ Il referto dell'esame chimico-fisico e morfologico delle urine (ECMU)	230

Capitolo 15

Emogasanalisi	233
Introduzione	233
Cenni di fisiopatologia	233
■ Stato dell'ossigenazione	233
■ Equilibrio acido-base	234
Strumentazione	235
Principali variabili misurate e calcolate	236
■ pH	236
■ pCO ₂ e pO ₂	236
■ CO ₂ concentrazione totale	236
■ Bicarbonati	236
■ Eccesso di basi	236
■ Eccesso di basi nel sangue	236
■ Emoglobina totale	236
■ Frazioni dell'emoglobina	236
■ Saturazione di ossigeno	237
■ Tensione di ossigeno di semi-saturazione (p50)	237
Fase pre-analitica	237
■ Preparazione del paziente	237
■ Materiali per il prelievo	237
■ Sede del prelievo arterioso	237
■ Trasporto e conservazione	239
Analisi	239
Validazione	240
Controllo di qualità	240
Referto	240

Emogasanalisi in varie situazioni

■ Pronto soccorso	241
■ Sala operatoria	241
■ Terapia intensiva e unità coronarica	241
■ Valutazione pneumologica	241
■ Trattamenti dialitici	241
Interpretazione dei risultati	242
■ Interpretazione classica	242
■ Approccio quantitativo di Stewart	242
■ Approccio clinico	243
Gestione integrata del POCT	244

Capitolo 16

Biomarcatori cardiaci	245
Introduzione	245
Biomarcatori di danno miocardico	247
■ Caratteristiche biochimiche e funzione biologica delle troponine	247
■ Rilevanza clinica della misura delle troponine	247
■ Specifiche di qualità dei metodi di misura delle troponine	248
■ Interpretazione clinica dei risultati ottenuti con i metodi a elevata sensibilità analitica	249
Biomarcatori di funzionalità cardiaca	250
■ Caratteristiche biochimiche e attività biologica dei peptidi natriuretici cardiaci	250
■ Rilevanza clinica della misura dei peptidi natriuretici cardiaci	251
■ Interpretazioni fisiopatologica e clinica delle variazioni dei livelli circolanti del BNP/NT-proBNP	251

Biomarcatori di rimodellamento e fibrosi del miocardio	253
■ Fibrosi cardiaca	254
■ Biomarcatori di sintesi e degradazione del collagene	255
■ Biomarcatori di fibrosi miocardica	256
Biomarcatori “genetici” associati alle malattie cardiovascolari	258

Testicolo	299
■ Cenni di anatomia	299
■ Asse ipotalamo-ipofisi-gonade maschile	299
■ Patologie del testicolo	300
Ovaio	303
■ Cenni di anatomia	303
■ Fisiologia	304
■ Patologie endocrine dell’ovaio	306

Capitolo 17

Sistema endocrino

Iopfisi	263
■ Cenni di anatomia	263
■ Adenoipofisi	263
■ Neuroipofisi	263
Tiroide	270
■ Cenni di anatomia	270
■ Ormoni tiroidei	276
■ Tireopatie	276
■ Tiroiditi	276
■ Indagini di laboratorio	276
Paratiroidi	279
■ Cenni di anatomia	279
■ Paratormone (PTH)	280
■ Regolazione della calcemia e dell’omeostasi calcio-fosforo	280
Surrene	281
■ Cenni di anatomia	281
■ Ormoni della corticale del surrene	282
■ Ormoni della midollare del surrene	282

Capitolo 18

Diabete mellito: dalla definizione alla terapia	315
■ Definizione	315
■ Regolazione della glicemia	315
■ Classificazione del diabete mellito	319
■ Epidemiologia	319
■ Eziopatogenesi	320
■ Diabete di tipo 1	320
■ Diabete di tipo 2	321
■ Diabete gestazionale	322
■ Altri tipi di diabete	323
■ Diagnosi	324
■ Complicanze	328
■ Monitoraggio	329
■ Terapia	330

Capitolo 19

Sindrome metabolica	333
■ Definizione	333
■ Patogenesi	333
■ Diagnosi	334
■ Terapia	335

Capitolo 20

Prospettive attuali nella diagnostica di laboratorio delle malattie autoimmuni	337
■ Introduzione	337
■ Malattie reumatiche autoimmuni	338
■ Il monitoraggio dei farmaci biologici	340
■ Malattia celiaca	342
■ La genetica nella diagnosi di celiachia: ruolo dell'HLA DQ2 e DQ8	343
■ Biomarcatori e algoritmi per la diagnosi e il monitoraggio della celiachia	344
■ Malattie epatiche autoimmuni	346
■ Epatite autoimmune	347
■ Colangite biliare primitiva	347
■ Colangite sclerosante primitiva	348
■ Diagnostica di laboratorio delle malattie autoimmuni epatiche	349

Capitolo 21

Diagnostica di laboratorio delle malattie allergiche	353
■ Introduzione	353
■ Scoperta delle immunoglobuline E	353
■ Mastociti e basofili	354
■ Allergeni	354
■ Uso di allergeni ricombinanti in diagnostica allergologica	356
■ Diagnostica allergologica <i>in vitro</i>	357
■ Determinazione delle IgE totali	357
■ Ricerca di IgE specifiche	357
■ Diagnostica allergologica molecolare	358
■ Metodiche analitiche utilizzate per la diagnostica molecolare	358
■ Conclusioni	360

Capitolo 22

Marcatori biochimici di rimodellamento osseo	363
■ Biochimica del tessuto osseo	363
■ Marcatori di formazione ossea	365
■ Fosfatasi alcalina ossea	365
■ Osteocalcina	365
■ Peptidi terminali del procollagene di tipo I	366

Marcatori di riassorbimento osseo	366	L'esempio di malattie legate al cromosoma X: emofilia A e B	382
■ <i>Cross-links</i> del collagene	366	Una criticità dei test molecolari: l'identificazione di nuove mutazioni	384
■ Telopeptidi ammino- e carbossi-terminali del collagene di tipo I	367	Aspetti bioetici: le malattie a sviluppo tardivo	384
■ Fosfatasi acida tartrato-resistente	368		
Nuovi marcatori	368	Diagnosi di portatore	384
■ RANK-RANKL-OPG	368	■ Analisi a cascata	384
■ Catepsina K	369	■ Screening del portatore	385
■ Sclerostina	370	Diagnosi prenatale	385
■ Fattore di crescita dei fibroblasti (<i>Fibroblast-Growth Factor 23, FGF23</i>)	370	■ Diagnosi prenatale di malattie genetiche non ereditarie	385
Fonti di variabilità dei marcatori di rimodellamento osseo	371	■ Diagnosi prenatale delle malattie genetiche ereditarie	386
Conclusioni	372	■ Diagnosi pre-impianto	388
		Stadiazione della malattia: l'esempio delle cellule tumorali circolanti	389
		Leucemia mieloide cronica, gene <i>BCR-ABL</i> e monitoraggio della malattia	390

Capitolo 23

Indagini di biologia molecolare clinica

Introduzione e applicazioni	375
■ Tipologia di test e campione biologico	376
Diagnosi di suscettibilità	376
■ L'esempio della trombofilia	376
■ L'esempio della farmacogenomica	377
■ Un esempio di guida alla terapia in oncologia: il test <i>BRCA1/2</i>	378
Diagnosi precoce	379
■ Screening neonatali tradizionali	380
■ Screening neonatale esteso	380
Diagnosi di malattia	380
■ L'esempio di una malattia autosomica recessiva: la fibrosi cistica	381

Capitolo 24

Biomarcatori di flogosi	393
Definizione di flogosi	393
Proteine di fase acuta	394
■ Proteina C reattiva	395
■ Velocità di eritrosedimentazione	396
■ Procalcitonina	397
■ $\alpha 1$ -antitripsina	398
■ $\beta 2$ -microglobulina	398
■ Fibrinogeno	398
■ Proteina siero amiloide A	398
Approccio diagnostico	399

Capitolo 25

Biomarcatori di sepsi	401
■ Definizione di sepsi	401
■ Epidemiologia della sepsi	403
■ Ruolo del laboratorio nella sepsi	404
■ Biomarcatori di sepsi	405
■ Proteina C reattiva	406
■ Procalcitonina	406
■ Presepsina	407
■ Adrenomedullina	407

Capitolo 26

Il laboratorio in urgenza/emergenza	411
■ Introduzione	411
■ Alterazione dello stato di coscienza	412
■ Astenia	413
■ Diatesi emorragica	413
■ Dispnea	414
■ Dolore addominale	415
■ Dolore toracico	415
■ Trauma maggiore o politrauma	416
■ Ustioni	418
<i>Indice analitico</i>	421

Capitolo

5

Fegato

Marcello Ciaccio
Luisa Agnello

Il fegato è un organo che ha un ruolo preminente nel mantenimento dell'omeostasi del nostro organismo attraverso la regolazione di numerose vie metaboliche. La medicina di laboratorio ha un ruolo importante nell'identificare precocemente alterazioni epatiche, che spesso sono clinicamente silenti. Generalmente, la funzionalità epatica viene studiata mediante la valutazione di parametri che consentono di discriminare i principali quadri clinici che saranno successivamente indagati con esami specialistici di secondo e terzo livello e mediante indagini di imaging. In questo capitolo sono descritti i principali quadri clinici che possono interessare il fegato ed i relativi esami di laboratorio che ne consentono il corretto inquadramento.

Itteri

Il termine ittero, dal greco *íkteros* (giallo), si riferisce alla colorazione giallastra della cute, delle sclere e delle mucose causata dal deposito di bilirubina. La bilirubina è il prodotto del catabolismo dell'eme, il gruppo prostetico, cioè la parte non proteica, di varie proteine, tra cui l'emoglobina, la mioglobina, gli enzimi appartenenti alla famiglia del citocromo P450, le catalasi e le perossidasi. In questo capitolo è inizialmente descritto il metabolismo della bilirubina al fine di consentire una migliore comprensione della classificazione degli itteri. Successivamente, sono presentate le varie classificazioni degli itteri con la descrizione delle principali cause.

Metabolismo della bilirubina

Quotidianamente un soggetto adulto produce circa 250-400 mg di bilirubina, di cui la maggior parte (>80%) deriva dal catabolismo dell'emoglobina ed una piccola quota dal catabolismo epatico delle altre emoproteine (proteine contenenti il gruppo eme). In particolare, la bilirubina prodotta dal catabolismo dell'emoglobina può essere distinta in una quota emocateretica (70%), che proviene dalla distruzione

fisiologica dei globuli rossi nel sistema reticolo endoteliale della milza, ed una quota eritropoietica (30%), proveniente dalla eritropoiesi inefficiente nel midollo osseo (catabolismo di molecole di eme non usate nell'eritropoiesi e distruzione di eritroblasti, reticolociti e globuli rossi neoformati).

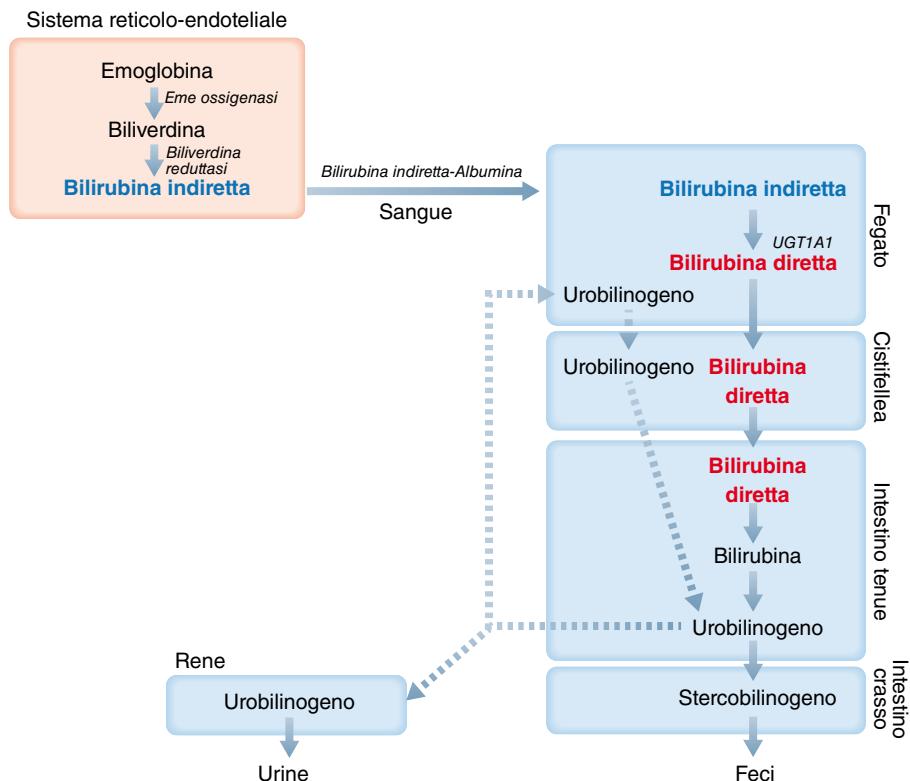
La bilirubina si forma dalla degradazione catalitica sequenziale dell'eme mediata da due enzimi, l'eme ossigenasi e la biliverdina reductasi. L'eme ossigenasi inizia l'apertura dell'anello porfirinico dell'eme portando alla formazione del pigmento verde, noto come biliverdina, che, successivamente, sarà ridotto dalla biliverdina reductasi in un pigmento giallo-arancio, la bilirubina (**Figura 5.1**).

La bilirubina così sintetizzata, detta **indiretta** o **non coniugata**, è poco solubile in acqua a pH fisiologico e, essendo liposolubile, è responsabile degli effetti tossici della bilirubina. Questa forma di bilirubina circola nel plasma legata a proteine, principalmente l'albumina e, in misura molto minore, alle lipoproteine ad alta densità; il legame alle lipoproteine diviene significativo negli stati di severa ipoalbuminemia. Il legame con l'albumina mantiene la bilirubina nello spazio vascolare, prevenendo così la sua deposizione nei tessuti extra-epatici, incluso il cervello, e minimizzando la sua filtrazione a livello glomerulare.

L'albumina ha, inoltre, l'importante ruolo di trasportare la bilirubina indiretta alla superficie sinusoidale degli epatociti, dove il pigmento si dissocia dall'albumina e, mediante un processo di diffusione facilitata, entra all'interno degli epatociti. Difetti nei geni che codificano per i trasportatori della bilirubina possono determinare iperbilirubinemia. Il passaggio di bilirubina attraverso la membrana della superficie sinusoidale degli epatociti è bidirezionale. Al fine di prevenire la fuoriuscita della bilirubina dagli epatociti, all'interno della cellula la bilirubina, così come altri anioni organici, è legata alla proteina citosolica glutathione S-transferasi (GST), nota anche come ligandina, che ne media il trasporto al reticolo endoplasmatico (RE). Nel RE la bilirubina indiretta subisce un processo di **glucuronidazione** che la converte in una forma idrosolubile, la bilirubina **diretta** (Figura 5.1). La glucuronidazione della bilirubina, così come di vari composti sia endogeni (ormoni steroidei, tiroidei e catecolammine) che esogeni (farmaci, tossine, carcinogeni) è mediata da una famiglia di enzimi noti come **uridina-difosfato glucuronosiltransferasi** (UGT). I glucuronidi che si formano sono idrosolubili e, quindi, facilmente escreti nella bile e nelle urine. La glucuronidazione è uno dei più importanti meccanismi di detossicazione del nostro organismo. Delle varie iso-

forme di enzimi della famiglia UGT, solo la UGT1A1 è fisiologicamente importante nel metabolismo della bilirubina. In seguito alla glucuronidazione, si formano molecole di bilirubina mono- e di-glucuronide, che vengono dirette verso la membrana apicale canalicolare e trasportate nel canalicolo biliare. La bilirubina **coniugata**, detta anche diretta, è secreta mediante trasporto attivo contro gradiente di concentrazione mediato da una pompa ATP-dipendente, nota come MRP-2 (*Multidrug Resistance Protein*) o ABC-C2, espressa sulla membrana dei canalicoli biliari degli epatociti. La maggior parte della bilirubina (circa l'80%) escreta nella bile è presente sotto forma di diglucuronide. In soggetti con ridotta attività di glucuronidazione, la proporzione di bilirubina diglucuronide diminuisce e aumenta la quota di bilirubina monoglucuronide. Inibitori della UGT1A1 epatica possono essere presenti nel latte materno, determinando ittero neonatale, oppure nel plasma materno ed attraversare la barriera placentare, giungendo al feto (sindrome di Lucey Discroll). Un deficit di UGT1A1 si può riscontrare nei neonati, nei soggetti con epatite cronica e in alcuni disordini ereditari, quali la sindrome di Gilbert o la sindrome di Crigler-Najjar. L'escrezione biliare di bilirubina coniugata può essere compromessa in diverse condizioni acqui-

FIGURA 5.1 Metabolismo della bilirubina.



site, quali per esempio l'epatite virale o alcolica e la colestasi in gravidanza, o congenite, quali la sindrome di Dubin-Johnson e la sindrome di Rotor.

La bilirubina coniugata prodotta a livello epatico, attraverso la bile, dopo una breve permanenza nella cistifellea, giunge nell'intestino tenue dove, essendo idrosolubile, non è assorbita attraverso la membrana delle cellule epiteliali. Nell'intestino, enzimi noti come **beta-glucuronidasi** mediano un processo inverso a quello epatico, rimuovendo l'acido glucuronico dalla bilirubina. La bilirubina è ulteriormente metabolizzata dagli enzimi prodotti dalla flora batterica che ne mediano la riduzione a **urobilinogeno** (Figura 5.1). Una piccola parte dell'urobilinogeno è riassorbita dall'intestino; la maggior parte della bilirubina riasorbita subisce un riciclaggio epatobiliare mentre una piccola parte che non giunge al fegato entra nella circolazione generale per essere poi eliminata con le urine, dove subisce un'ulteriore ossidazione a **urobilina**. L'urobilina è la molecola che conferisce alle urine il loro caratteristico colore giallo-oro o giallo-pagliaccino. La maggior parte dell'urobilinogeno (80%) nel colon è ulteriormente processata dalla flora batterica in **stercobilinogeno** ed eliminata con le feci, dove subisce un'ulteriore ossidazione a **stercobilina**. La sterco-bilina conferisce il caratteristico colore alle feci.

■ Classificazione degli itteri

Gli itteri rappresentano il segno clinico dell'iperbilirubinemia. I valori normali di bilirubinemia totale sono <1 mg/dL, di cui meno del 5% è rappresentato dalla forma coniugata. I valori normali delle varie forme di bilirubinemia sono riportati nella **Tabella 5.1**.

Valori di bilirubinemia totale tra 2 e 3 mg/dL determinano una condizione di sub-ittero, caratterizzata da una colorazione giallastra delle sclere; valori >3 mg/dL determinano una condizione di ittero clinicamente manifesto, caratterizzato dalla colorazione giallastra di sclere, cute e mucose. L'ittero e l'iperbilirubinemia asintomatica rappresentano condizioni cliniche comuni che possono essere causate da diversi disordini, che includono l'incrementata sintesi di bilirubina, l'alterata coniugazione della bilirubina, l'ostruzione biliare e l'infiammazione epatica. L'ittero potrebbe rappresentare il primo e unico segno di malattia epatica, quindi, la sua valutazione ha un'importanza critica.

Sono state proposte varie classificazioni degli itteri. Di seguito sono riportate le principali.

TABELLA 5.1 Valori normali della bilirubina in circolo

	Valori normali
Bilirubina totale	<1 mg/dL
Bilirubina non coniugata (indiretta)	<0,8 mg/dL
Bilirubina coniugata (diretta)	<0,3 mg/dL

Secondo una classificazione tradizionale, gli itteri possono essere distinti in base alla sede della causa in:

- Pre-epatici: dovuti ad iperproduzione della bilirubina e caratterizzati da un incremento della forma indiretta.
- Epatocellulari: dovuti a lesioni parenchimali del fegato che compromettono il metabolismo epatico della bilirubina, con conseguente incremento della bilirubinemia totale.
- Post-epatici: dovuti ad ostruzione delle vie biliari, intra- e/o extra-epatiche, con incremento della forma diretta.

Secondo una classificazione biochimico-clinica, in base alla forma di bilirubina alterata, gli itteri si distinguono in tre principali categorie:

- Itteri caratterizzati da un incremento predominante della bilirubina non coniugata, che possono essere dovuti a tre meccanismi fisiopatologici: aumentata produzione di bilirubina, alterata captazione o alterata coniugazione della bilirubina a livello epatico. L'ittero fisiologico del neonato rappresenta un classico esempio in cui sono presenti tutti e tre i meccanismi fisiopatologici.
- Itteri caratterizzati da un incremento dei livelli circolanti di bilirubina coniugata, principalmente dovuti ad ostruzione biliare.
- Itteri caratterizzati da un incremento dei livelli circolanti di bilirubina sia coniugata sia non coniugata, dovuti a malattia epatocellulare.

Infine, secondo una classificazione fisiopatologica si distinguono gli itteri da:

- aumentata produzione di bilirubina;
- difetto di captazione della bilirubina;
- difetto di coniugazione della bilirubina;
- difetto di escrezione della bilirubina;
- ostruzione meccanica delle vie biliari intra- e/o extra-epatiche.

Ittero da aumentata produzione di bilirubina

L'iperproduzione di bilirubina è il risultato di un eccessivo catabolismo dell'eme che deriva dall'emoglobina che può essere dovuto ad anemia emolitica, stravaso di sangue nei tessuti o diseritropoiesi (condizione caratterizzata da un'alterata incorporazione dell'emoglobina negli eritrociti che determina la degradazione di un'ampia frazione di emoglobina non incorporata).

Queste forme di ittero sono caratterizzate da un incremento della bilirubinemia indiretta, dovuto all'incapacità del fegato di metabolizzare la bilirubina in eccesso.

Ittero da difetto di captazione e coniugazione della bilirubina

Queste forme di ittero sono caratterizzate da una normale produzione di bilirubina che, però, il fegato non è in grado di metabolizzare completamente, determinando un incremento della bilirubinemia indiretta. Le alterazioni relative al rilascio di bilirubina al fegato e al meccanismo di internalizzazione della bilirubina negli epatociti ne determinano una ridotta captazione epatica. Lo scompenso cardiaco congestizio o lo *shunt* portosistemico (collaterali spontanei in soggetti con cirrosi o *shunt* chirurgici) riducono il flusso di sangue epatico e il rilascio di bilirubina agli epatociti, determinando una iperbilirubinemia principalmente indiretta. In alcuni pazienti con cirrosi, il contatto diretto del plasma con gli epatociti potrebbe essere compromesso dalla capillarizzazione delle cellule endoteliali sinusoidali (perdita di fenestrae), determinando un'ulteriore riduzione della captazione di bilirubina. Altre cause di alterata captazione di bilirubina includono la sindrome di Gilbert e la somministrazione di vari farmaci, quali rifamicina, acido flavaspidico e agenti colecistografici; i difetti farmaco-indotti di solito si risolvono entro 48 ore dall'interruzione della terapia.

Difetti congeniti

La ridotta o assente attività dell'enzima UGT1A1 rappresenta una delle principali cause di ittero da difetti di coniugazione della bilirubina e si può riscontrare in diversi disordini acquisiti o ereditari, quali la sindrome di Gilbert e la sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e II. L'attività della UGT1A1 è, inoltre, modulata da vari ormoni; per esempio, gli ormoni tiroidei e l'etinilestradiolo inibiscono la glucuronidazione della bilirubina. Di contro, la combinazione di steroidi progestinici ed estrogenici determina un aumento dell'attività enzi-

matica. La glucuronidazione della bilirubina può anche essere inibita da alcuni antibiotici (es. novobiocina o gentamicina a concentrazioni sieriche superiori ai livelli terapeutici) e in caso di epatite cronica persistente, cirrosi avanzata e malattia di Wilson.

La sindrome di Gilbert è un disordine ereditario benigno, trasmesso con modalità autosomica dominante, caratterizzato da un difetto della captazione di bilirubina associato ad un deficit della glucuronidazione dovuto ad alterazioni del gene che codifica per l'enzima UGT1A1. Da un punto di vista epidemiologico, la sindrome di Gilbert è piuttosto comune, con una prevalenza che varia tra il 4 e il 16% nelle varie popolazioni. I soggetti affetti dalla sindrome di Gilbert presentano livelli moderatamente elevati di bilirubina non coniugata, con livelli di bilirubinemia totale generalmente <3 mg/dL. Alcune patologie associate o eventi fisiologici o parafisiologici, quali stress, digiuno, ciclo mestruale o astenia, possono determinare un incremento della bilirubinemia totale, generalmente non superiore ai 6 mg/dL. A parte l'ittero, i pazienti sono tipicamente asintomatici e non è necessario alcun trattamento.

La sindrome di Crigler-Najjar, nota anche come "ittero congenito non emolitico con deficit di glucuroniltransferasi", è un raro disordine autosomico recessivo del metabolismo della bilirubina. In base alla gravità della malattia, se ne distinguono due forme:

- **Tipo I:** dovuta a mutazioni (delezioni, inserzioni, mutazioni missenso, ecc.) in uno dei 5 esoni del gene che codifica per l'enzima UGT1A1, che determinano la sintesi di una proteina alterata, caratterizzata da una completa perdita o una forte riduzione dell'attività catalitica. I pazienti affetti presentano grave ittero e compromissione neurologica dovuta ad encefalopatia da bilirubina, che può determinare sequele neurologiche permanenti. Frequentemente i soggetti affetti dal tipo I muoiono in epoca neonatale per kernicterus (encefalopatia bilirubinica). La caratteristica della sindrome di tipo I è la presenza di iperbilirubinemia non coniugata pura, con livelli che variano da 20 a 25 mg/dL, ma possono anche arrivare a 50 mg/dL.
- **Tipo II:** nota anche come "sindrome di Arias", è fenotipicamente simile al tipo I ma l'iperbilirubinemia non coniugata è di solito minore, con una concentrazione che varia da 8 a 18 mg/dL. I pazienti sopravvivono fino all'età adulta senza compromissione neurologica. La malattia è dovuta ad alterazio-

TABELLA 5.2 Caratteristiche della sindrome di Gilbert e della sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e II

	Sindrome di Crigler-Najjar tipo I	Sindrome di Crigler-Najjar tipo II	Sindrome di Gilbert
Istologia epatica	Normale	Normale	Normale
Bilirubinemia	20-50 mg/dL	<20 mg/dL	<3 mg/dL
Funzionalità epatica	Normale	Normale	Normale
Bile	Solitamente pallida, contiene piccole quantità di bilirubina non coniugata	Aumentata proporzione di bilirubina monoglucuronide	Aumentata proporzione di bilirubina monoglucuronide
Attività epatica della UGT1A1	Assente	Marcatamente ridotta	Ridotta
Effetto del fenobarbital sulla bilirubinemia	Nessuno	Riduzione	Riduzione
Ereditarietà	Autosomica recessiva	Autosomica recessiva	Autosomica dominante
Prevalenza	Rara	Rara	Comune
Prognosi	Alterazioni neurologiche	Solitamente benigna, raramente è presente compromissione neurologica	Benigna

ni in uno qualunque dei 5 esoni del gene che codifica per la UGT1A1 ma, rispetto alla sindrome di tipo I che può essere causata da un'ampia varietà di alterazioni, la sindrome di tipo II è dovuta solamente a mutazioni puntiformi che determinano la sostituzione di un singolo aminoacido, con conseguente riduzione, ma non abrogazione, dell'attività catalitica dell'enzima. L'attività catalitica residua è responsabile della parziale coniugazione della bilirubina e della minore severità dell'iperbilirubinemia.

La diagnosi differenziale tra la sindrome Crigler-Najjar di tipo I e tipo II si basa sui livelli di iperbilirubinemia (più bassi nel tipo II) e sull'età di insorgenza, che solitamente è più tardiva per il tipo II. Inoltre, la somministrazione di fenobarbital può supportare la diagnosi differenziale in quanto nella maggior parte dei soggetti affetti dal tipo II, ma non dal tipo I, il fenobarbital (60-120 mg per 14 giorni) può ridurre i livelli di bilirubinemia del 25%. Nella **Tabella 5.2** sono riassunte le principali caratteristiche della sindrome di Gilbert e della sindrome di Crigler-Najjar di tipo I e II.

Ittero da difetto di escrezione della bilirubina o da ostruzione meccanica delle vie biliari intra- e/o extra-epatiche

Queste forme di ittero sono caratterizzate da una normale produzione di bilirubina, che viene captata e coniugata a livello epatico ma non viene regolarmente

escreta, determinando un accumulo di bilirubina diretta che viene riversata nel sangue e raggiunge la circolazione. Poiché la bilirubina diretta è solubile in acqua, viene filtrata a livello glomerulare ed eliminata con le urine. In queste forme di ittero, pertanto, si riscontra iperbilirubinemia diretta e bilirubinuria. L'alterata escrezione può essere dovuta a colestasi intra- e/o extra-epatica, le cui cause sono riassunte nelle **Tabelle 5.3 e 5.4**.

Ittero neonatale

Nel neonato l'ittero è una condizione piuttosto frequente, dovuta a diversi meccanismi. Quasi tutti i neonati presentano valori di bilirubinemia totale >1 mg/dL. All'aumentare della bilirubinemia, si osserva l'ittero neonatale, che interessa dapprima il volto e poi progredisce, in senso cranio-caudale, al tronco ed alle estremità. Circa il 60% dei neonati a termine e l'80% dei nati pretermine presenta ittero fisiologico che è il risultato del differente metabolismo neonatale della bilirubina, caratterizzato da:

- aumento della produzione della bilirubina: quota emocateretica (inferiore vita media degli eritrociti) ed epatica;
- insufficienza delle capacità metaboliche del fegato: ridotti livelli di ligandina, acido glucuronico e UGT1A1. In particolare, l'attività della UGT1A1 nei neonati a termine, a 7 giorni dalla nascita, è ap-

TABELLA 5.3 Cause di ittero da colestasi intra-epatica

Danno epatocellulare acuto
<ul style="list-style-type: none"> Epatite virale Steatosi e/o epatite alcolica Steatoepatite non alcolica Farmaci
Danno epatocellulare cronico
<ul style="list-style-type: none"> Colangite sclerosante primitiva Colangite biliare primitiva Farmaci Epatiti (virale, alcolica, autoimmune) Cirrosi da qualsiasi causa
Multifattoriali
<ul style="list-style-type: none"> Totale nutrizione parentale Infezione sistemica Postoperatoria Anemia falciforme Trapianto di organo (rigetto; malattia veno-occlusiva; malattia del trapianto contro l'ospite)
Varie
<ul style="list-style-type: none"> Ipotensione/Ipoossiemia/Scompenso cardiaco Sindrome di Budd-Chiari Infezione parassitaria (<i>Clonorchis sinensis</i>; <i>Fasciola hepatica</i>)
Ereditarie/endocrine
<ul style="list-style-type: none"> Colestasi intra-epatica ricorrente benigna Colestasi intra-epatica familiare benigna Colestasi associata a bassi livelli di fosfolipidi Sindrome di Dubin-Johnson Sindrome diRotor Tireotossicosi Sindrome di Alagille Disordini del metabolismo dei carboidrati, lipidi o acidi biliari Malattia di Caroli Gravidanza Protoporfiria
Infiltrative/granulomatosi
<ul style="list-style-type: none"> Amiloidosi Linfoma Sarcoidosi Tubercolosi

prossimativamente l'1% di quella degli adulti e non raggiunge i livelli degli adulti fino alla 14^a settimana di vita;

- insufficiente sviluppo della flora batterica intestinale, che determina insufficiente produzione di bilinogeni.

TABELLA 5.4 Cause di ittero da colestasi extra-epatica

Colangiopatie e altri disordini che coinvolgono i dotti biliari
<ul style="list-style-type: none"> Colelitosi Stenosi biliare dopo procedura invasiva Carcinoma colangiocellulare Colangite sclerosante primitiva Colangiopatia da AIDS <i>Cytomegalovirus</i> <i>Cryptosporidium</i> spp. HIV Cisti del coledoco Disfunzione dello sfintere di Oddi Infezioni parassitarie <i>Ascaris lumbricoides</i> Istiocitosi X
Cause estrinseche
<ul style="list-style-type: none"> Pancreatiti (acute e croniche) Carcinoma pancreatico Adenopatia portale (metastasi, tubercolosi) Carcinoma periampollare Diverticolo periampollare Sindrome di Mirizzi

Tutte queste condizioni determinano un incremento della bilirubinemia non coniugata. Nei neonati a termine caucasici e afro-americani, il picco medio totale di bilirubinemia plasmatica è di 7-9 mg/dL ed è raggiunto tra le 48 e 96 ore di vita. I neonati dell'est-asiatico possono presentare valori di bilirubinemia totale fino a 10-14 mg/dL tra le 72 e 120 ore di vita.

Generalmente, l'ittero neonatale si risolve entro le prime due settimane dalla nascita, in base alla maturazione del sistema di *clearance* della bilirubina. I neonati con severa iperbilirubinemia, definita come bilirubinemia totale >25 mg/dL, sono ad elevato rischio di sviluppare disfunzione neurologica bilirubina-indotta, dovuta al passaggio della bilirubina indiretta attraverso la barriera ematoencefalica.

I neonati con iperbilirubinemia clinicamente rilevante devono essere sottoposti a **fototerapia**, che sfrutta la capacità delle radiazioni nello spettro del visibile di convertire la bilirubina in isomeri che possono essere rapidamente eliminati a livello epatico e renale.

■ Diagnosi

L'approccio diagnostico ad un paziente ittero si basa su un'attenta anamnesi, un esame obiettivo e dati di laboratorio. Sebbene la valutazione di solito non sia urgente, in alcuni casi l'ittero potrebbe rap-

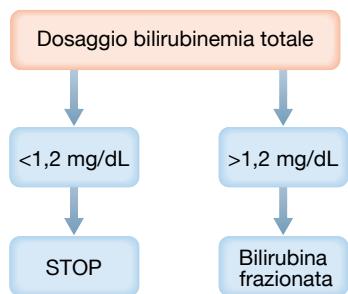


FIGURA 5.2 Test reflex per la valutazione della bilirubinemia.

presentare un'emergenza medica, come per esempio nel caso della colangite ascendente o dell'insufficienza epatica fulminante.

Da un punto di vista laboratoristico, la valutazione iniziale si basa sul dosaggio dei livelli circolanti di:

- bilirubina totale;
- bilirubina coniugata;
- fosfatasi alcalina;
- amminotrasferasi;
- tempo di protrombina;
- albumina.

Le amminotrasferasi [alanina amminotrasferasi (ALT) e aspartato amminotrasferasi (AST)], la fosfatasi alcalina e la bilirubina rappresentano marcatori biochimici di danno epatico; l'albumina e il tempo di protrombina sono, invece, marcatori di funzionalità epatocellulare.

Per quanto riguarda il dosaggio della bilirubinemia, in alcuni laboratori si applica un test reflex (**Figura 5.2**) che prevede l'iniziale dosaggio della bilirubinemia totale; nel caso in cui i valori siano $>1,2$ mg/dL, si procede con il dosaggio della bilirubinemia diretta. Il valore della bilirubinemia indiretta si ricava con la seguente formula:

$$\text{[Bilirubina indiretta]} = \text{[Bilirubina totale]} - \text{[Bilirubina diretta]}$$

Il risultato delle indagini di laboratorio consente di fare un'iniziale diagnosi differenziale tra le possibili cause di ittero (**Tabella 5.5**).

Un incremento della bilirubinemia indiretta potrebbe essere dovuto ad anemia emolitica, farmaci che compromettono la captazione epatica di bilirubina o disordini ereditari, quali la sindrome di Gilbert e la sindrome di Crigler-Najjar. L'iperbilirubinemia diretta, invece, può essere dovuta ad ostruzione biliare, colestasi intra-epatica, danno epatocellulare, o disordini ereditari, quali la sindrome di Rotor o la sindrome di Dubin-Johnson. In particolare, entrambe le sindromi sono caratterizzate da iperbilirubinemia diretta in assenza di altri test epatici alterati; livelli normali di fosfatasi alcalina supportano la diagnosi differenziale tra questi disordini ed alterazioni associate ad ostruzione biliare.

Le amminotrasferasi sono generalmente normali nei soggetti con ittero da cause pre-epatiche, mentre i livelli incrementano in caso di ittero dovuto a cause post-epatiche e, soprattutto, ad alterazioni epatiche. Inoltre, il *pattern* di alterazione delle amminotrasferasi potrebbe orientare verso una specifica causa; per esempio, l'epatite alcolica è caratterizzata da un incremento della AST sproporzionato rispetto alla ALT, con un rapporto AST/ALT >2 . Analogamente alle amminotrasferasi, i livelli circolanti di fosfatasi alcalina saranno normali nei soggetti con ittero da cause pre-epatiche ma saranno incrementati nei soggetti con ittero dovuto ad alterazioni epatiche e, soprattutto, post-epatiche. In particolare, l'incremento di fosfatasi alcalina associato a valori normali o lievemente aumentati di amminotrasferasi è suggestivo di ostruzione biliare o colestasi intra-epatica. Un incremento della fosfatasi alcalina si potrebbe riscon-

TABELLA 5.5 Diagnosi differenziale degli itteri

	Pre-epatico	Epatico	Post-epatico
Bilirubina totale	↑	↑	↑
Bilirubina diretta (coniugata)	N	↑	↑↑
Bilirubina indiretta (non coniugata)	↑	↑	N/↑
Amminotrasferasi	N/↑	↑↑	↑
Fosfatasi alcalina	N	N/↑	↑↑
Albumina	N	↓	N/↓

trare anche nelle malattie granulomatose del fegato, come per esempio la tubercolosi o la sarcoidosi; queste condizioni potrebbero essere caratterizzate da ittero. È importante sottolineare che un incremento della fosfatasi alcalina potrebbe derivare da un incrementato rilascio extra-epatico, in particolare a livello osseo. I disordini extra-epatici non causano ittero, eccetto rari casi, come per esempio tumori ossei che metastatizzano al fegato. Per confermare l'origine epatica della fosfatasi alcalina, è possibile dosare l'attività sierica dell'enzima canalicolare gamma-glutamil transpeptidasi (γ -GT). Infine, un valore incrementato del tempo di protrombina che si corregge con la somministrazione della vitamina K suggerisce un alterato assorbimento intestinale di vitamine liposolubili, compatibile con ittero ostruttivo (post-epatico); invece, un incremento del tempo di protrombina che non si corregge con la vitamina K suggerisce la presenza di malattia epatocellulare moderata-severa

con compromessa funzione di sintesi, soprattutto se associata a ipoalbuminemia.

Sulla base dei dati che derivano dall'anamnesi, dall'esame obiettivo e dal laboratorio, si può formulare una diagnosi eziologica che può essere confermata con ulteriori indagini, quali test di *imaging* epatico nel caso in cui si sospetti un'ostruzione biliare o colestasi intra-epatica, oppure test sierologici in caso di sospetto di epatite virale o colangite biliare primitiva (Tabella 5.6).

Epatite

L'epatite è un'infiammazione che interessa il fegato e può essere dovuta a varie cause, tra cui le principali sono: infezioni da virus epatotropi, abuso di alcol ed assunzione di farmaci. L'epatite si può manifestare in forma acuta o cronica, quando dura per un periodo di tempo superiore ai sei mesi.

TABELLA 5.6 Cause comuni di alterazione dei test epatici

Malattia	Caratteristiche e risultati di laboratorio
Epatopatia alcolica	Storia di abuso di alcol AST/ALT >2
Epatite cronica C	Test ELISA per la ricerca degli anticorpi anti-HCV PCR per la ricerca dell'RNA virale, come test di conferma
Colangite biliare primitiva	Anticorpi anti-mitocondri Incremento delle IgM
Colangite sclerosante primitiva	Forte associazione con malattie infiammatorie intestinali Colangiografia per stabilire la diagnosi Anticorpi anti-nucleo, anti-muscolo liscio e ANCA (non sono diagnostici)
Epatiti autoimmuni	Ipergammaglobulinemia Anticorpi anti-nucleo e anti-muscolo liscio, e ANCA nel tipo 1, anti-LKM-1 nel tipo 2
Epatite cronica B	HBsAg, HBeAg e, in alcuni casi, DNA HBV
Emocromatosi ereditaria	Storia familiare di cirrosi La saturazione della transferrina e i livelli di ferritina dovrebbero essere misurati, sebbene possano essere alterati per la malattia epatica di per sé Diagnosi stabilita mediante indagini genetiche o biopsia epatica e calcolo dell'indice di ferro epatico
Malattia di Wilson	Storia familiare o personale di cirrosi in giovane età Ridotti livelli circolanti di ceruloplasmina Aumentato contenuto di rame alla biopsia epatica
Steatoepatite non alcolica	Storia di diabete mellito o sindrome metabolica La diagnosi potrebbe essere sospettata dai test biochimici epatici alterati e da test di <i>imaging</i> epatico che mostrano un infiltrazione epatica di grasso che potrebbe essere confermata con la biopsia

ANCA, anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili; anti-LKM-1, anticorpi anti-microsomi epatici di tipo 1; ALT, alanina amminotransferasi; AST, aspartato amminotransferasi; ELISA, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; HBeAg, antigen E dell'epatite B; HBsAg, antigen di superficie dell'epatite B; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; PCR, polymerase chain reaction.

Epatite virale

L'epatite virale è un processo infiammatorio del fegato causato dall'infezione da parte di un virus.

Le epatiti virali, pur essendo simili da un punto di vista biochimico-clinico e morfologico, differiscono dal punto di vista eziologico (diversi virus responsabili dell'infezione), epidemiologico (diversa distribuzione e frequenza di infezione e malattia) ed immuno-patogenetico. I virus epatitici possono essere classificati in maggiori e minori. I virus epatitici maggiori sono agenti epatotropi, ovvero presentano uno spiccato tropismo per il fegato che rappresenta, quindi, la sede principale della loro replicazione.

I principali virus epatotropi che causano epatite virale sono:

- virus dell'epatite A (*Hepatitis A virus*, HAV);
- virus dell'epatite B (*Hepatitis B virus*, HBV);
- virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, HCV);
- virus dell'epatite D (*Hepatitis D virus*, HDV);
- virus dell'epatite E (*Hepatitis E virus*, HEV).

Nella **Tabella 5.7** sono riportate le principali caratteristiche dei virus epatotropi.

I virus epatitici minori, invece, non hanno come bersaglio principale il fegato ma in corso di viremia possono raggiungerlo, determinando un quadro di epatite. I principali virus epatitici minori sono il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, il virus Coxsackie, il virus della febbre gialla e l'Herpesvirus.

Generalmente, i virus epatitici non hanno un'azione citopatica diretta sugli epatociti ma il danno epatico sembra essere dovuto alla risposta immunitaria che si sviluppa nei confronti dei virus.

Epatite A

L'epatite A è causata da un virus a RNA che appartiene alla famiglia dei Picornavirus. L'infezione da virus

dell'epatite A (HAV) si sviluppa generalmente in forma acuta.

La trasmissione avviene prevalentemente per via oro-fecale, attraverso il consumo di cibi (frutti di mare crudi o non sufficientemente cotti, frutti di bosco, verdure) o acqua contaminata o per contatto con persone infette. Negli ultimi anni è stata descritta anche la trasmissione per via sessuale. Un importante fattore di rischio è rappresentato dai viaggi in aree ad alta endemia.

Negli ultimi decenni, i miglioramenti nelle condizioni igieniche e socio-economiche hanno contribuito a una forte diminuzione della circolazione dell'HAV in Italia, che oggi si configura come un Paese a endemicità medio-bassa per l'epatite A.

Da un punto di vista patogenetico, la replicazione virale si verifica nel citoplasma degli epatociti. Il danno epatico è il risultato della risposta immunitaria dell'ospite all'HAV.

Il periodo di incubazione dell'infezione da epatite A è in media di 28 giorni (da 15 a 50 giorni). Più del 70% degli adulti infetti con HAV presenta una malattia sintomatica, che inizia con l'insorgenza improvvisa di nausea, vomito, anoressia, febbre, malessere e dolore addominale. Da un punto di vista biochimico-clinico, l'epatite A è caratterizzata da aumento dell'alanina amminotransferasi (ALT) sierica, della bilirubina sierica (tipicamente ≤ 10 mg/dL) e della fosfatasi alcalina (fino a 400 U/L). L'incremento della ALT sierica generalmente precede l'elevazione della bilirubina. L'amminotransferasi sierica raggiunge il picco circa un mese dopo l'esposizione al virus e successivamente diminuisce progressivamente. La concentrazione di bilirubina sierica di solito diminuisce entro due settimane dal picco. Altre alterazioni di laboratorio includono l'incremento delle proteine di fase acuta e dei marcatori dell'infiammazione.

TABELLA 5.7 Caratteristiche dei virus epatotropi

	A	B	C	D	E
Genoma	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Via di trasmissione	Oro-fecale o sessuale	Sessuale, parenterale o perinatale	Sessuale, parenterale	Sessuale, parenterale Necessaria la presenza del virus dell'epatite B	Oro-fecale, perinatale
Infezione cronica	No	Si	Si	Si	No

Il recupero biochimico-clinico completo si osserva entro due o tre mesi nell'85% dei pazienti ed il recupero completo entro sei mesi in quasi tutti i pazienti. L'infezione da HAV non cronicizza e gli individui non si possono reinfettare.

La diagnosi di infezione acuta da HAV si basa sull'identificazione nel siero di anticorpi IgM anti-HAV. Le IgM sono rilevabili dal momento in cui iniziano i sintomi, raggiungono il picco durante la fase di convalescenza della malattia e rimangono rilevabili nei 3-6 mesi successivi. La rilevazione degli anticorpi IgM sierici in assenza di sintomi clinici può riflettere una precedente infezione da epatite A con prolunga persistenza di IgM, un risultato falso positivo o un'infezione asintomatica (che è più comune nei bambini di età inferiore a 6 anni rispetto ai bambini più grandi o agli adulti).

Gli anticorpi IgG sierici appaiono precocemente nella fase di convalescenza della malattia, rimangono rilevabili per decenni e sono associati con l'immunità protettiva permanente. La rilevazione di IgG anti-HAV in assenza di IgM anti-HAV riflette un'infezione pregressa o vaccinazione.

Epatite B

L'epatite B è causata da un virus a DNA che appartiene alla famiglia degli Hepadnavirus. L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) si può sviluppare in forma acuta o cronica.

L'HBV rappresenta un problema di salute pubblica globale. Si stima che ci siano 248 milioni di portatori di HBV nel mondo, di cui circa 600.000 muoiono ogni anno a causa di malattie epatiche correlate al virus. L'implementazione di programmi di vaccinazione efficaci in molti paesi ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza di nuova infezione da epatite B. Tuttavia, l'infezione da HBV rimane una causa importante di morbilità e mortalità.

Il virus dell'HBV può essere trasmesso per via sessuale, parenterale o perinatale.

La particella virale (virione) completa è costituita da:

- un involucro esterno formato dall'antigene di superficie dell'epatite B (**HBsAg**) e da componenti lipidici derivati dall'ospite;
- un core costituito dall'antigene core dell'epatite B (**HBcAg**), dal genoma virale e dalla polimerasi.

L'HBV produce anche particelle subvirali, sotto forma di filamenti e sfere composte solo da proteine

dell'involucro. Queste particelle subvirali non contengono il genoma dell'HBV e, pertanto, non sono infettive.

Il genoma dell'HBV è una molecola di DNA circolare, parzialmente a doppio filamento, con una catena più lunga L(-) costituita da 3200 nucleotidi e una catena più corta S(+) di lunghezza variabile da 1700 a 2800 nucleotidi. Sebbene le sue dimensioni siano piccole, il genoma è in grado di codificare per numerose proteine differenti (economia genetica), quali le proteine S espresse sulla superficie, la proteina funzionale DNA polimerasi che rappresenta un *target* della terapia antivirale, l'antigene core e l'antigene E. L'antigene core rappresenta la proteina strutturale del capsid. A partire dallo stesso gene, in seguito ad un taglio proteolitico, dalla proteina C è generato l'antigene E (**HBeAg**). Questa proteina, a differenza di quella del core, è solubile e, quindi, rilasciata a livello sierico.

L'HBV non è generalmente un virus citopatico. La patogenesi della malattia epatica correlata all'infezione da HBV è dovuta principalmente a meccanismi immuno-mediati.

I pazienti che progrediscono verso un'infezione cronica da HBV presentano una risposta immunitaria alterata.

Il periodo di incubazione dell'HBV varia da 2 a 6 mesi.

Lo spettro delle manifestazioni cliniche dell'infezione da HBV varia sia nelle forme acute che croniche. Durante la fase acuta, le manifestazioni vanno dall'epatite subclinica o anitterica (70% dei casi) all'epatite itterica e, in alcuni casi, all'epatite fulminante (30% dei casi). Durante la fase cronica, le manifestazioni vanno da uno stato di portatore asintomatico ad epatite cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare. La malattia può essere più grave nei pazienti co-infettati con altri virus dell'epatite o con malattia epatica di base. L'insufficienza epatica fulminante è rara (0,1-0,5% dei pazienti) e si ritiene sia dovuta ad una massiccia lisi immuno-mediata di epatociti infetti.

L'eradicazione completa dell'HBV si verifica raramente dopo il recupero dall'infezione acuta e l'infezione latente può essere tenuta sotto controllo dalle cellule T per decenni dopo il recupero clinico.

Il decorso naturale dell'infezione da virus dell'epatite B cronica è determinato dall'interazione tra replicazione virale e risposta immunitaria dell'ospite. Altri fattori che possono avere un ruolo nella progressione della malattia epatica correlata all'HBV includono



Marcello Ciaccio

Elementi di Biochimica Clinica e Medicina di Laboratorio

Con il patrocinio di



Accedi ai **contenuti digitali** > Espandi le tue risorse > con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere ai **contenuti digitali**.
L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.



€ 35,00

