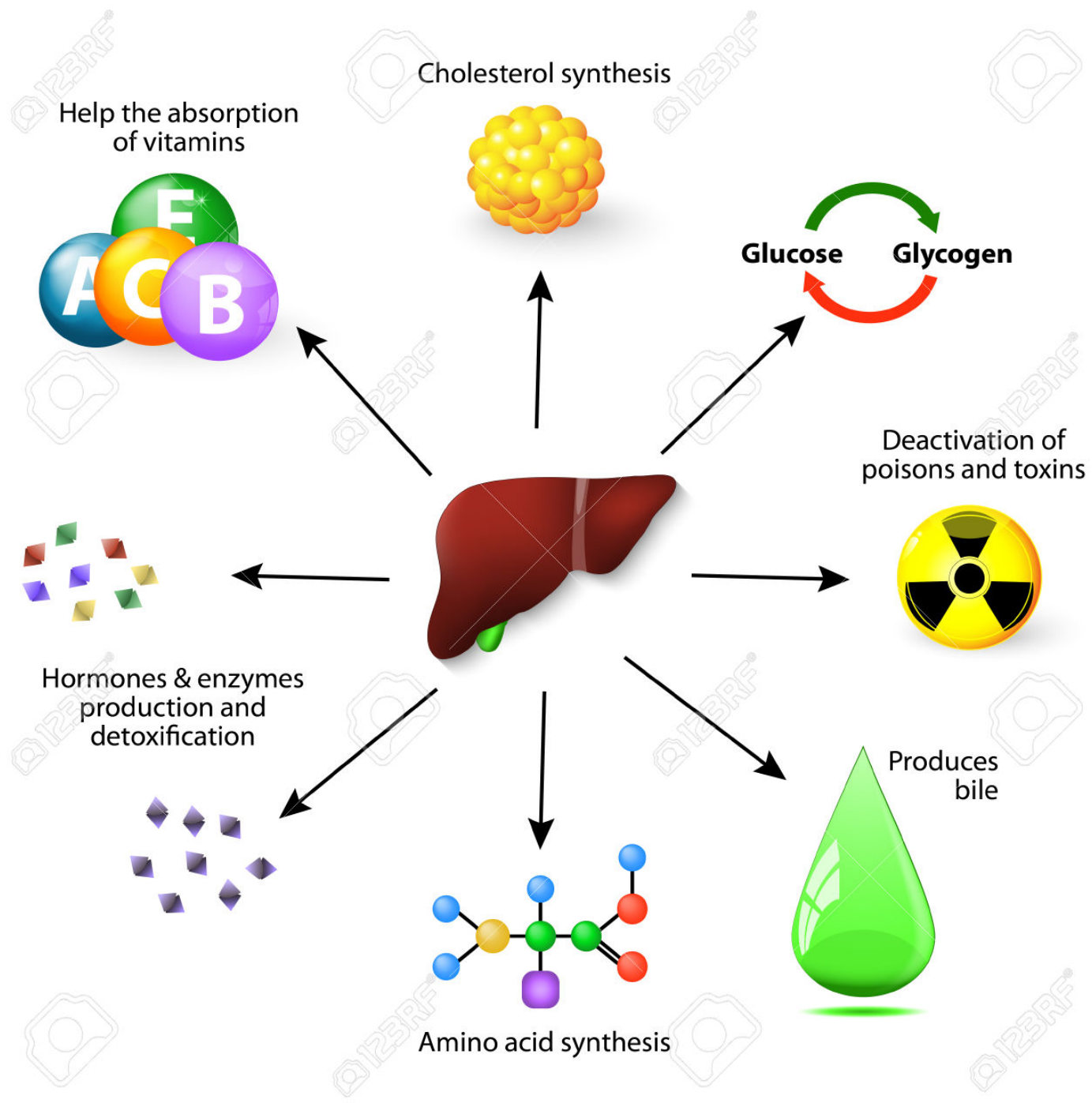


Il laboratorio nelle patologie epatiche

- Molte funzioni del fegato non sono specifiche, ma svolte in comune con altri organi
- E' possibile una dissociazione tra la compromissione di alcune funzioni del fegato e quella di altre



Il laboratorio nelle patologie epatiche

- I mezzi di laboratorio, pur se non sempre in grado di stabilire il grado di alterazione delle singole funzioni epatiche, integrati con la semeiotica ed i mezzi strumentali, sono di notevole aiuto per la diagnosi delle principali malattie epatiche.

Il laboratorio nelle patologie epatiche

In ogni caso la presenza di una lesione epatica può essere rivelata dalle modificazioni che la compromissione di una o più delle funzioni proprie dell'organo provoca nel sangue o in altri liquidi biologici, e consistenti nell'alterazione dell'equilibrio fra le normali costanti ematiche e/o nella comparsa di componenti patologiche.

Profilo epatico

Alterazioni enzimatiche:

- AST
- ALT
- γ GT
- FA
- LDH (LDH₅)
- Colinesterasi

- Bilirubinemia
- Elettroforesi proteica
- Test coagulativi e fibrinogeno



Variazioni degli enzimi nel siero nelle patologie epatiche

Il contenuto dei diversi enzimi nel siero appare influenzato da:

- **velocità della sintesi epatica** (fenomeno della induzione enzimatica : γ GT nell' alcoolismo cronico, nelle terapie anticonvulsivanti)
- **diminuita escrezione biliare** (es: la stasi biliare si accompagna ad aumento enzimatico nel sangue)
- **immissione in circolo**

Variazioni degli enzimi nel siero nelle patologie epatiche

- Le molecole enzimatiche si trovano libere nel citoplasma oppure ancorate a strutture intracellulari;
- quando si verifica una citolisi o comunque un'alterata permeabilità di membrana, diffondono nel sangue.

Patologie epatiche con aumento plasmatico degli enzimi epatici

- Epatiti virali
- Epatopatie tossiche
 - alimentari
 - farmacologiche
 - tossico-allergiche
- Atrofia giallo acuta
- Neoplasie epatiche
 - primitive
 - metastatiche
- Traumi

Transaminasi

- **AST**

(Aspartato amino transferasi)

v.n. 13-31 U/L

- **ALT**

(Alanina amino transferasi)

v.n. 12-40 U/L

- Possono aumentare anche 100 volte rispetto al loro valore di base
- Il loro aumento rispecchia la sofferenza e la necrosi cellulare, con una stretta correlazione sia quantitativa sia cronologica
- Caratteristico il reperto di ALT più elevate rispetto alle AST

γ GT (Gamma glutamil transferasi)

v.n. M 11-72 U/L

F 7-38 U/L

- Enzima mitocondriale
- aumenta la sintesi in tutte le affezioni del fegato e delle vie biliari, soprattutto negli itteri da ostruzione, di cui rappresenta l'indice più sensibile
- nelle metastasi epatiche: aumenta nel 100% dei casi con ittero, nel 90% dei casi senza ittero

FA (Fosfatasi alcalina)

- E' una idrolasi
- Forme:
 - placentare
 - intestinale
 - non placentare- non intestinale
(osseo, epatico lento, renale)
- Nel siero normalmente è presente la forma epatica, +/- la forma ossea; nel 25% dei casi può comparire la forma intestinale
- v.n. 75-220 mU/L

FA (Fosfatasi alcalina)

Condizioni con aumento della FA

(> isoenzima epatico lento):

- cirrosi epatica
- ittero ostruttivo
- metastasi epatiche

Inoltre in condizioni patologiche (epatopatia ostruttiva) può comparire un isoenzima biliare o epatico veloce.

Origine: dagli epatociti e dall' epitelio dei canalicoli biliari, riassorbita in presenza di ittero ostruttivo e rilasciata nel circolo

Preziosa per la diagnosi differenziale degli itteri

LDH (Lattato deidrogenasi)

v.n. 240-520 U/L

- Isoenzima LDH5 (4 subunità M: M4)
- In corso di epatopatie croniche spesso non si ha aumento per l' elevata velocità di eliminazione dell' isoenzima
- Nelle lesioni acute ed estese (epatite virale, cirrosi etc) aumentano LDH5 e LDH4

Colinesterasi

v.n. 3-7.5 U/L

- La sua riduzione è indice di depressione dell'attività protidosintetica delle cellule epatiche
- Ittero epatocellulare grave
- Cirrosi epatica

Bilirubinemia

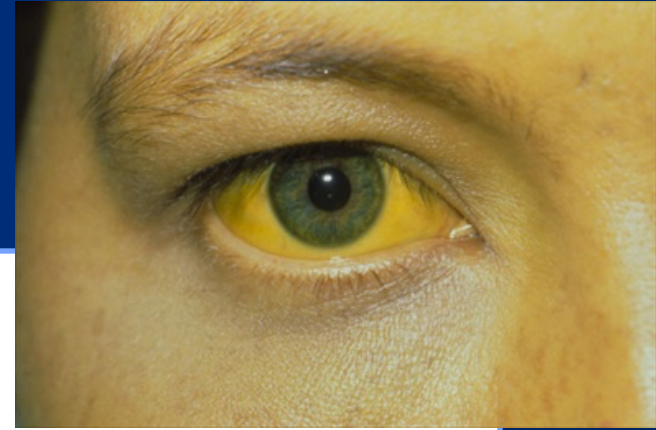
- Catabolita dell' emoglobina (deriva dalla biliverdina per apertura dell' anello tetrapirrolico)
- Due frazioni: indiretta (non coniugata o pre-epatica)
diretta (coniugata o epatica)

v.n Bil. totale: 0.1-1 mg/dl

Bil.diretta: 0-0.2 mg/dl

Aumenta nel sangue : -negli itteri emolitici
-negli itteri tossici e infettivi
-negli itteri da stasi

Bilirubinemia



- **Iperbilirubinemia diretta**

- Epatite acuta

- Colestasi

- Tumori del fegato

- Lesioni epatotossiche...

- **Iperbilirubinemia indiretta**

- Anemie emolitiche

- S.Gilbert

- S.Crigler-Najar

Plasmaproteine



- Albumina ed altre proteine vengono sintetizzate a livello dell'epatocita
- Nei danni epatocellulari si riduce la capacità protidosintetica
- In corso di epatopatie croniche si assiste ad una spiccata riduzione sintetica, con diminuzione dei livelli di plasmaproteine

Albumina

Rappresenta il 50-65% delle proteine totali

v.n. 3.5-4.5 g/dl

- Nella **cirrosi epatica** si assiste ad una spiccata riduzione dei livelli di albumina per:
 - ridotta sintesi epatica
 - perdita con i versamenti ascitici

Valutazione della funzione epatica mediante test coagulativi

- **Dosaggio del fibrinogeno**

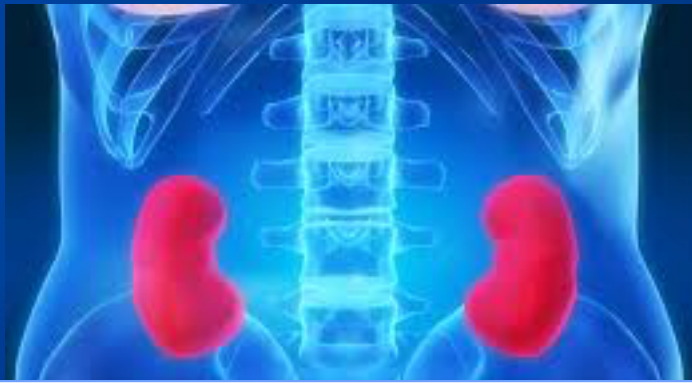
v.n. 150-450 mg/dl

- **PT Tempo di protrombina**

v.n- 11-13 sec

Influenzato dai fattori della coagulazione II-VII-IX-X sintetizzati dall'epatocita; fattori vitamina-K dipendenti (la vit.K è coenzima della reazione di γ -carbossilazione)

- L'epatocita sintetizza anche:
 - plasminogeno
 - antiplasmina
 - ATIII



Reni

Funzione principale: conservare i fluidi corporei concentrando le urine

Inoltre:

- eliminazione delle sostanze tossiche ingerite o prodotte durante il metabolismo
- regolazione dei fluidi corporei (tonicità, volume, equilibrio acido-base, composizione chimica)
- produzione di ormoni

Screening renale

- Azotemia
- Creatinina/Creatinuria nelle 24 ore
- Clearance della creatinina
- Elettroliti
- Uricemia
- Albumina/Protidemia/Protiduria nelle 24 ore
- Esame delle urine

Esame delle urine

Raccolta dei campioni

- **Campione standard:** piccolo campione di urine raccolto a digiuno, al risveglio, in un recipiente pulito, ma non sterile (esame standard)
- **Campione temporizzato:** per le valutazioni quantitative di un componente normale o patologico delle urine (in 2-8-12-24 ore) es: clearance
- **Campione sterile:** detersione accurata delle mani e dei genitali esterni; eliminazione del primo getto di urina; raccolta del campione in contenitore sterile (es: urinocoltura)

Esame delle urine



Volume urinario: 800 ml/24 ore

- Dipende da:

fattori extrarenali: -abbondante perdita di liquidi

-diminuito apporto

liquido

fattori renali: -diminuita filtrazione glomerulare

-lesioni tubulari-----oliguria, anuria

perdita della capacità di in gravi

affezioni renali-----poliuria

concentrazione dei soluti

Esame delle urine

Peso specifico: v.n. 1014- 1026

- Direttamente proporzionale alla concentrazione dei soluti
- Nelle **nefropatie** si perde la capacità di diluire e, soprattutto, di concentrare le urine----- il peso specifico si mantiene vicino al p.s. del filtrato glomerulare (*ipostenuria*).
- Aggravandosi la nefropatia, il p.s. delle urine rimane costantemente uguale a quello del filtrato glomerulare (p.s.1007) (*isostenuria*)

Esame delle urine

Proteinuria: < 150 mg/24 ore

- Una modesta proteinuria è fisiologica
- La quasi totalità delle proteine filtrate dal glomerulo devono essere riassorbite dal tubulo
- La proteinuria è uno dei segni più costanti delle affezioni renali

Esame delle urine

Proteinuria: cause

- **Pre-renali:** fattori morbosi extra-renali, che possono influenzare la funzione renale (compressione vv. renali, cardiopatie, presenza di proteine anomale)
- **Post-renali:** processi infiammatori della vescica, delle vie urinarie, del bacinetto renale, della prostata; in genere si accompagnano a leucocituria marcata
- **Renali:** a) nelle lesioni glomerulari, in cui i glomeruli diventano permeabili alle proteine plasmatiche b) nelle lesioni tubulari, in cui le cellule tubulari perdono la capacità di riassorbimento proteico

Esame delle urine

PROTEINURIA

Albuminuria benigna o funzionale

- Si manifesta dopo esercizio fisico violento
- In genere è modesta (<500 mg/24 ore)

Albuminuria ortostatica

- Nei soggetti giovani (14-18 anni)
- Scompare se il soggetto assume la posizione supina
- Attribuita ad uno stato di lordosi----- compressione sulla vena cava----- disturbo circolatorio a livello renale

Esame delle urine

Ematuria

- Presenza nelle urine di un numero di eritrociti superiori alla norma
- Da distinguere dalla emoglobinuria: presenza di emoglobina libera nelle urine (emolisi intensa)
- Aspetto: colore rosso, torbide---- ematuria
 colore rosso, limpide---- emoglobinuria
- Esame chimico, esame microscopico del sedimento: vanno sempre effettuati



Esame delle urine

EMATURIA

Situazioni cliniche che si manifestano con ematuria:

- Afezioni vie urinarie
- Glomerulonefriti
- Tumori renali
- Traumatismi renali
- TBC
- Calcolosi urinaria
- Malattie emorragiche

Esame delle urine

Cause di **EMOGLOBINURIA** conseguente ad emolisi intravenosa, con passaggio dell' emoglobina attraverso il rene:

- emoglobinuria parossitica a frigore
- deficit G6PD
- AEA
- trasfusioni incompatibili
- malaria

Esame delle urine

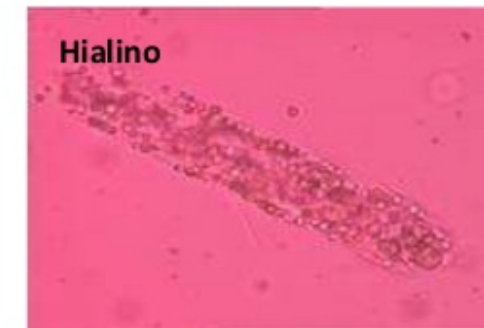
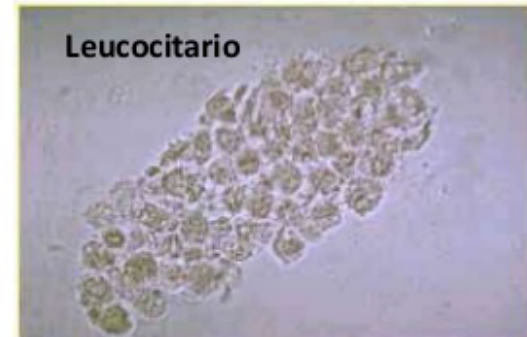
Cilindruria

- I cilindri appaiono nel sedimento urinario come formazioni piatte, diritte o lievemente incurvate, di diverse dimensioni
- La loro forma è lo stampo di un tubulo renale nel cui lume si sono accumulati materiali patologici
- Sono formati da proteine filtrate attraverso i glomeruli e che, a livello del tubulo distale, precipitano assumendo lo stampo del tubulo

Esame delle urine

Cilindruria

- Si osserva nella maggior parte delle affezioni renali; i cilindri sono particolarmente numerosi nella glomerulonefrite acuta
- Si associa quasi costantemente a proteinuria
- Tipologia: - C. ialini (più comuni, in piccolo numero presenti anche nei soggetti normali, prevalentemente proteici)
 - C. granulosi
 - C. cellulari



Esame delle urine

Piuria

- Presenza nelle urine di un elevato numero di leucociti, che conferiscono un colore torbido alle urine
- Si manifesta in caso di pielonefrite

Esame delle urine

Esame del sedimento

- a fresco
- dopo colorazione
- cellule epiteliali tubulari
- cellule vescicali
- cellule squamose
- leucociti
- emazie
- cilindri
- batteri
- spore
- cristalli (ossalato di calcio, acido urico, amorfi, ecc.)

Azotemia

- v.n. 25-40 mg/dl
- Costituita da numerose sostanze azotate tra cui urea, acido urico, creatinina, aminoacidi (azoto non proteico)
- L' azoto ureico rappresenta da solo circa il 60% di tutto l' azoto non proteico
- Il rene elimina con le urine i componenti dell' azoto non proteico in concentrazione più elevata di quanto non si trovino nel plasma (concentrazione)

Azotemia

Situazioni cliniche con azotemia aumentata:

- Riduzione della portata renale (shock, ustioni, ecc.)
- Riduzione della funzionalità renale (insufficienza renale acuta, glomerulonefriti)
- Aumentato catabolismo proteico (infezioni, stati febbrili, ipertitoidismo)

Creatininemia

v.n. 0.6-1.1 mg/dl

- Prodotto del metabolismo del tessuto muscolare, viene eliminata con le urine (azoto non proteico)
- La sua presenza è di origine esclusivamente endogena (non viene influenzata dall'apporto alimentare)
- Viene filtrata dal glomerulo e non è riassorbita dal tubulo (clearance indice fedele del valore del filtrato glomerulare)

Studio delle clearance

- La “clearance” è data dalla quantità di plasma, in ml, che viene depurata da una determinata sostanza nell’unità di tempo (ml/min).
- Mediante lo studio delle clearance è possibile stabilire la quantità di plasma che passa in 1 minuto attraverso i reni (portata renale plasmatica), il valore del filtrato glomerulare e l’attività dei tubuli

Clearance della creatinina

v.n. M 70-135 ml/min

F 60-120 ml/min

$$C_{\text{creat}} = \frac{UV}{P}$$

U= creatinina urinaria mg/dl

P= creatinina plasmatica mg/dl

V= volume al minuto

v.n. riferiti a soggetti con superficie corporea
di 1.73 m²

Elettroliti

- Ioni presenti nei fluidi corporei
- Nei liquidi extra-cellulari il principale catione è il Na^+ , i principali anioni sono Cl^- e HCO_3^-
- Gli eventi metabolici sono influenzati dalla concentrazione assoluta e relativa di questi elettroliti, che sono importanti per l'osmolarità, lo stato di idratazione e il pH dei fluidi intra- ed extra-cellulari
- I potenziali di membrana ed il normale funzionamento del SNC e dei muscoli sono regolati dalle diverse concentrazioni tra elettroliti intra- ed extra-cellulari
- Le variazioni degli elettroliti possono dipendere dallo stato di idratazione del paziente, da trattamenti farmacologici, dalla patologia di base.
- Alterazioni della funzione renale spesso comportano una variazione degli elettroliti ematici.

MARKERS TUMORALI



Sostanze normalmente non presenti in circolo, o presenti solo in minima quantità, segnali di neoplasia maligna e/o di cellule o tessuti in corso di trasformazione neoplastica

MARCATORI TUMORALI

Prodotti dalla neoplasia:

- prodotti onco-fetali
- enzimi
- ormoni o loro metaboliti
- proteine plasmatiche
- antigeni tumore-associati

Prodotti dall'ospite:

- fosfatasi alcalina
- idrossiprolina urinaria

MARKERS TUMORALI

Metabolici

Endocrini

Enzimatici

Antigenici

Marcatore metabolici

Tutti, o quasi tutti, gli esami standard di chimica clinica possono subire variazioni riferibili alla presenza di un tumore o delle sue metastasi

Esempi: acido urico, albumina, prealbumina, colesterolo, trigliceridi, LDH etc.

Fosfatasi alcalina: la forma ossea aumenta in tutte le lesioni ossee che producono uno stimolo riparativo e quindi una attivazione degli osteoblasti

Marcatore endocrini

Calcitonina: marker affidabile del carcinoma midollare della tiroide

Acido vanilmandelico e acido omovanilico (metaboliti urinari delle catecolamine): tumori della midollare del surrene (feocromocitomi e neuroblastomi)

Sintesi ormonali ectopiche:

- **ACTH**: prodotto da parte di alcuni carcinomi polmonari (S. di Cushing)
- **EPO**: sintetizzata da emangiomi cerebellari (poliglobulia)

Marcatore enzimatici

- **Fosfatasi acida prostatica**

Utile per controllare l'insorgenza di eventuali recidive di adenocarcinoma prostatico

- **CK (in genere CK-BB)**

Occasionale sintesi ectopica da parte di tumori del polmone, della mammella, dell'ovaio

Antigeni oncofetalali: CEA

- Prodotto durante le prime 6 settimane di vita embrionale dalle cellule del tratto intestinale, dal fegato e dal pancreas
- E' un complesso di diverse glicoproteine coinvolte nei processi di riconoscimento cellulare
- A livello embrionale tali proteine svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della crescita e del differenziamento cellulare
- Bassi livelli di questa proteina possono essere evidenziati anche in soggetti sani

Antigeni oncofetalali: CEA

- Nei tumori, soprattutto, ma non esclusivamente, maligni del tratto gastro-intestinale, pancreas, polmone, mammella, ovaio.
- Non è tumore-specifico; livelli aumentati possono essere presenti in malattie infiammatorie e nei fumatori.
- Nel carcinoma del colon-retto è il parametro più importante per individuare recidive precoci dopo ablazione chirurgica, terapia radiante e/o chemioterapia.
- E' importante effettuare il controllo sempre presso lo stesso laboratorio

Antigeni oncofetali: alpha1-FP

- Sintetizzata nel sacco vitellino e, dal 4° mese di vita intrauterina, dal fegato fetale
- Dall'8° mese la sua concentrazione sierica decresce rapidamente, fino a stabilizzarsi a 20 ng/mL già dal primo anno di vita

Antigeni oncofetal: alpha1-FP

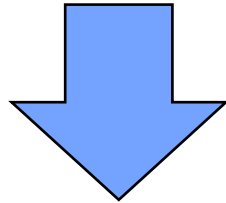
- Marcatore di neoplasie epatiche, teratoblastomi, carcinomi ovarici e testicolari
- Può essere elevata anche in caso di alterazioni non neoplastiche del fegato (cirrosi, epatite, necrosi)

Antigene prostatico specifico: PSA

- Glicoproteina che si trova solo nei tessuti prostatici, sia normali sia trasformati
- Questa determinazione va richiesta quando c'è un reale sospetto di carcinoma prostatico (può aumentare anche in caso di ipertrofia semplice)
- E' utile per il monitoraggio del paziente trattato per carcinoma prostatico

Antigene prostatico specifico: PSA

SCREENING PER CANCRO DELLA PROSTATA



PSA < 4 : **sensibilità** che varia dal 70 all' 80% (cioè il 20-30% delle neoplasie prostatiche non viene diagnosticato)

PSA > 4: **specificità** che varia tra il 60 ed il 70% (cioè nel 30-40% dei casi si rilevano false positività)

Antigene prostatico specifico: PSA

Rapporto PSA libero/PSA totale:

PSA libero aumenta nell'ipertrofia prostatica, ma non nel tumore

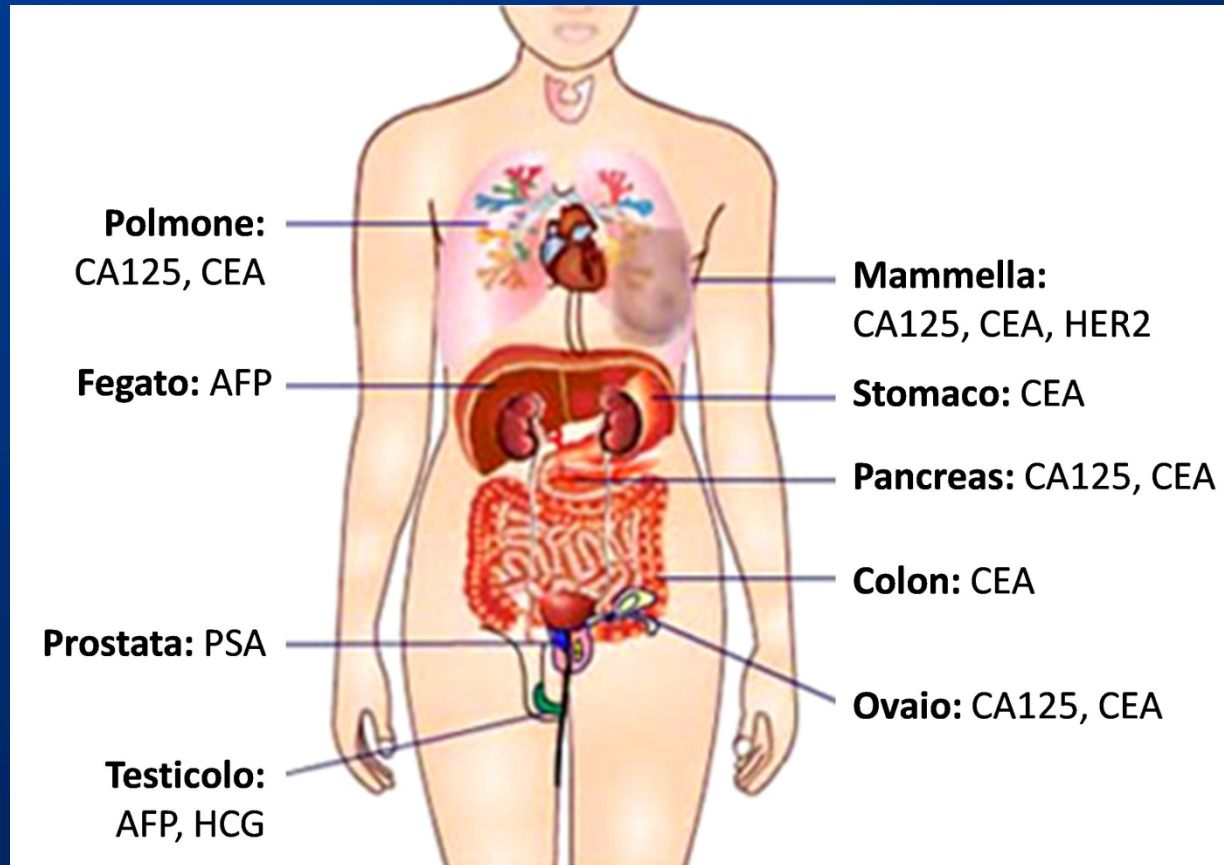
PSA free / PSA totale: 0 - 0,30

Un valore > 15 è suggestivo per patologia benigna

Marcatore tumorali nel siero e loro associazioni cliniche

- **Calcitonina:** carcinoma midollare della tiroide
- **hCG:** t. trofoblastico, t. a cellule germinali del testicolo
- **CEA:** t. del colon, del polmone, della mammella
- **AFP:** t. del fegato, a cellule germinali del testicolo
- **PSA:** t. della prostata
- **CA-125:** t. dell'ovaio
- **CA15-3:** t. della mammella
- **CA19-9:** t. del pancreas, del colon
- **PAP :** t. della prostata

Marcatore tumorali nel siero e loro associazioni cliniche



Oncogeni

- **Geni alterati o amplificati** in particolari tumori maligni

Utili per:

- diagnosi
- valutazione della risposta alla terapia
- diagnosi di malattia residua.

Alcuni esempi:

- K-ras: leucemie e linfomi
- N-myc: neuroblastoma
- c-myc: carcinomi polmonari
- HER-2/neu: carcinoma mammario

- **Riarrangiamenti genici** (es: Cr. Phi: bcr/abl)

MARKERS TUMORALI

- Potrebbero consentire l'individuazione e il monitoraggio delle neoplasie
- Purtroppo però i marcatori tumorali non soddisfano completamente queste aspettative, in quanto si sono dimostrati indici diagnostici caratterizzati da
 - bassa specificità
 - bassa sensibilità

Impiego dei marcatori per lo screening in tipologie selezionate di pazienti

Ecografia epatica + AFP

Ricerca di sangue occulto nelle feci + CEA

CT (calcitonina) in familiari di pazienti con carcinoma midollare della tiroide

Esplorazione rettale e/o ecografia trans-rettale + PSA

MARCATORI TUMORALI

Utili per:

- diagnosi
- stadiazione
- valutazione della risposta alla terapia
- diagnosi di malattia residua
- diagnosi precoce di recidiva

Marcatori tumorali: conclusioni

Un marcatore tumorale, per essere effettivamente applicato come *test di screening*, dovrebbe avere:

-sensibilità $\geq 75\%$ (capacità di identificare almeno 75 soggetti malati su 100)

-specificità $\geq 95\%$ (non più del 5% di falsi positivi)

Al momento nessun marcatore tumorale ha questi requisiti