

## **Elementi per valutare la funzionalità epatica**

Prof. Stefania Catalano – Data: 20/10/2023 – Sbobbatori: Rodinò e Maio – Controllori: Maio e Rodinò

---

Rappresentano, insieme agli esami della funzionalità renale e al quadro glicemico, gli esami che vengono richiesti di routine perché da essi si ricavano importanti informazioni.

### **FUNZIONI DEL FEGATO**

Il fegato ha diverse funzioni:

- **SINTESI:** Albumina, gran parte dei Fattori della coagulazione, Proteine di trasporto;
- **SECRETORIA:** Bile che viene convogliata nella colecisti (organo cavo situato nella faccia inferiore del fegato) e poi riversata nel duodeno, Acidi biliari, Sali e Pigmenti;
- **STORAGE:** Vitamine, Carboidrati;
- **METABOLICA:** Carboidrati, Lipidi, Proteine, Ormoni;
- **DETOSSIFICAZIONE** (è necessaria l'attività del fegato per l'eliminazione di sostanze tossiche, quindi è importante la sua integrità anatomica e funzionale): Farmaci, Tossine.

### **PERCHÈ VALUTARE LA FUNZIONALITÀ EPATICA?**

- **Nella diagnostica:** quando si vuole valutare se il paziente è affetto da una malattia epatica;
- **Nella prognosi:** per stabilire un giudizio di previsione su quello che sarà il probabile esito dell'evento patologico (malattie croniche e acute del fegato);
- **Nello screening di gruppi selezionati o del singolo individuo:** per valutare la progressione della malattia o la risposta alla terapia farmacologica o ancora per valutare la guarigione dopo interventi chirurgici;
- **Per la differenziazione del tipo di epatopatia:** ittero da colestasi, ittero ostruttivo, epatite - infettiva, autoimmune, alcolica;
- **Per ulteriori indagini di laboratorio:** sierologici, virologici e immunologici e/o strumentali (radiologia, TAC, Ecografia, RMN-CP).

### **MARCATORI DI FUNZIONALITÀ EPATICA**

- Marcatori Di Citolisi
- Marcatori Di Colestasi
- Marcatori Di Protidosintesi
- Marcatori Di Coniugazione
- Marcatori Di Infezione Virale
- Marcatori Di Proliferazione Cellulare

Nessuno dei parametri elencati è in grado di valutare la funzionalità epatica in maniera completa. L'utilizzo di più esami di laboratorio migliora la possibilità di rilevare anomalie epatobiliari, aiuta nel differenziare le patologie sospettate clinicamente e permette di definire la gravità della malattia epatica. I dati analitici ottenuti devono sempre essere interpretati criticamente.

I marcatori sono tanti e sono stati classificati, tuttavia bisogna premettere che, in realtà, si tratta di marcatori non altamente specifici dato che molti di essi aumentano o si alterano in presenza di altre patologie; quindi, non sono specifici ed esclusivi del fegato.

Alcuni marcatori rientrano in più categorie, quindi non c'è una netta distinzione tra di essi.

Sicuramente sono di forte aiuto nella diagnosi, monitoraggio e prognosi di pazienti affetti da patologie epatiche, però i risultati devono essere sempre interpretati sia in funzione del quadro clinico del

paziente che sulla base di altri parametri che possono essere alterati e quindi associarsi maggiormente o meno a quelli più utilizzati per valutare la funzionalità epatica.

### **MARCATORI DI CITOLISI**

Esplorano l'integrità anatomica e funzionale degli epatociti. L'aumento della concentrazione sierica di enzimi presenti nelle cellule epatiche consente di valutare lo stato di permeabilità delle membrane cellulari ed indica l'esistenza di un processo necrotico a livello del parenchima epatico.

Essi sono:

- Aspartato-aminotransferasi (AST);
- Alanina-aminotransferasi (ALT);
- $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidasi ( $\gamma$ -GT), questo non è solo un marcatore di citolisi, ma anche di colestasi;
- Lattico-deidrogenasi (LDH).

**Ricorda:** citolisi vuol dire lisi cellulare, quindi si tratta di marcatori che aumentano in circolo quando si verifica la lisi cellulare, in particolare a livello epatico.

Le aminotransferasi sono enzimi che appartengono alla classe delle transferasi e catalizzano il trasferimento di gruppi aminici tra aminoacidi e alfa-chetoacidi. Nel siero sono presenti due forme che differiscono per substrato e localizzazione:

- **Aspartato aminotransferasi** (AST- GOT) [10 - 45 UI/L maschi] e [5 - 30 IU/L femmine], esso si trova nel citosol/mitocondri ed è comune a molti tessuti: muscolo, cuore (in passato venivano utilizzati come marcatori di lesione miocardica), rene, cervello, eritrociti. Il suo aumento nel siero viene riscontrato sia in caso di epatopatie che in condizioni patologiche come infarto del miocardio.
- **Alanina aminotransferasi** (ALT- GPT) [10 - 45 UI/L maschi] e [5 - 30 IU/L femmine], esso si trova a livello citosolico ed è di origine prevalentemente epatica. È molto più specifica dell'AST. Il suo aumento nel siero viene riscontrato, principalmente nelle epatopatie.

**NB:** I valori di riferimento variano tra i due sessi. Con un rapporto AST/ALT che rientra nei valori di riferimento: 0,7-1,4.

Le aminotransferasi sono indici sensibili di necrosi epatocellulare.

Si verificano aumenti quando si ha danno epatico acuto (in base all'entità del danno, si verifica una massiccia morte cellulare), virale o tossico. Soprattutto, aumentano per necrosi dell'epatocita e, anche se in maniera minore, in caso di danneggiamento della funzione cellulare.

Quindi anche se non sono specifiche, rimangono comunque indicatori sensibili, capaci di evidenziare la presenza di lesioni epatiche anche in pazienti asintomatici.

I risultati vanno sempre valutati insieme ad altri esami in base al quadro clinico del paziente.

Modificazione delle concentrazioni di transaminasi (aminotransferasi) in patologie epatiche ed extra-epatiche:

Enzima	Valori di riferimento	Modificazioni in patologie epatiche	Modificazioni in patologie extra- epatiche
Aspartato aminotrasferasi (AST)	10-45 UI/l maschi 5-30 UI/l femmine	<u>Aumento sostenuto</u> : epatite virale e necrosi epatica su base tossica; <u>Aumento moderato</u> : cirrosi epatica, ittero colestatico, metastasi epatiche.	<u>Aumenti fisiologici in epoca neonatale</u> ; <u>Altre cause</u> : mononucleosi infettiva, emolisi, malattie muscolari ed infarto del miocardio, danno muscolare (incremento significativo correlato al grado di aumento di CK).
Alanina aminotrasferasi (ALT)	10-45 UI/l maschi 5-30 UI/l femmine	<u>Incremento sostenuto</u> : epatiti acute (sia su base virale che tossica), aumenta nel siero molto più rapidamente della AST. <u>Aumento moderato</u> : cirrosi epatica, ittero colestatico.	<u>Stasi da insufficienza cardiaca</u> ; <u>Mononucleosi infettiva</u>
Rapporto AST/ALT	0,7-1,4	Nelle epatopatie i livelli di ALT sono più elevati rispetto a quelli di AST. Nell'epatite alcolica il rapporto si può invertire.	

La causa più frequente di innalzamento dei livelli sierici di ALT è il danno epatico e c'è una relazione fra danno citolitico (tipico delle fasi acute dell'epatite) e le modificazioni dei livelli di AST (tuttavia possono essere influenzate dal danno epatico, ma anche da patologie di altri organi e tessuti).

In pratica, le transaminasi sono utili nella routine per valutare la funzionalità epatica, dato che aumentano in caso di danno acuto, aumentando in maniera imminente. Anche nelle epatiti tossiche in cui c'è bisogno di intervenire immediatamente le transaminasi aumentano subito.

### **ALTRI FATTORI CHE INFLUENZANO LE AMINOTRANSFERASI**

Le transaminasi possono essere influenzate da una serie di altri fattori.

Ovviamente chi va a validare il dato, cioè il laboratorista, deve considerarli.

<b>Fattore</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>
<i>Ora del prelievo</i>	Scarsa influenza	45% di variazione: concentrazioni più elevate nel pomeriggio e più basse nelle ore notturne
<i>Variazioni fra giorni</i>	5-10% di oscillazione dei valori da un giorno all'altro	10- 30% di oscillazione dei valori da un giorno all'altro
<i>Etnia/ genere</i>	Valori più elevati del 15% in uomini afroamericani	
<i>Indice di massa corporea BMI relazione diretta fra peso e livelli di AST, ALT</i>	Incremento del 40-50% con elevato BMI	Incremento del 40-50% con un elevato BMI
<i>In gestione di cibo</i>	Nessun effetto	Nessun effetto
<i>Esercizio</i>	Incremento di tre volte la norma con un esercizio strenuo	Riduzione del 20% i soggetti che seguono costantemente un'adeguata attività fisica
<i>Effetto delle temperature di conservazione (siero separato dal coagulo)</i>	Stabile: a temperatura ambiente per tre giorni; a 4-8 °C per tre settimane (< 10% di riduzione); per anni a -20 °C (10-15% di riduzione)	Stabile: a temperatura ambiente per tre giorni; a 4-8 °C per 3 settimane (10-15% di riduzione). Riduzioni marcate per procedure di congelamento/ scongelamento
<i>Emolisi/ anemia emolitica</i>	Incremento significativo in dipendenza del grado di emolisi; generalmente incrementi meno significativi rispetto alla LDH	Incremento moderato

- **Gamma -glutamyl-transpeptidasi (g-GT):** enzima microsomiale (induzione da parte di farmaci che agiscono sul citocromo P450) responsabile del trasferimento di gruppi glutaminici tra peptidi. È prodotto negli epatociti e nelle cellule dell'epitelio biliare, ma come tutti gli altri marcatori epatici è presente anche in altri organi: come cuore, reni, polmoni, pancreas, vescicole seminali. Nel plasma la forma predominante è l'isoenzima epatico.

*Aumenta:*

- *Danno epatocellulare*, ma soprattutto in presenza di colestasi. Ovviamente se aumenta insieme alle transaminasi è indicativo di probabile danno necrotico, altrimenti è indicativo di una possibile colestasi.
- *Steatosi*: correlata all' alcool, in quanto l'alcool etilico ne stimola la sintesi epatica. Ha un ruolo preminente nello screening e nel follow-up degli alcolisti. Quindi per screenare un danno da alcool il marcatore specifico sono le γ-GT. Infatti, quando si riscontra un aumento non associato a colestasi si sospetta subito di un abuso di alcool.
- *Farmaci*: come antibiotici, farmaci, statine e FANS.

- **Lattico deidrogenasi (LDH):** è un enzima della glicolisi che catalizza l'interconversione tra lattato e piruvato.  
È un tetramero, cioè un oligomero formato da quattro protomeri, con subunità appartenenti a due diversi tipi H (Heart) ed M (Muscle) che, combinandosi fra loro, danno origine a cinque diversi isoenzimi: H4 (LDH1), H3M (LDH2), H2M2 (LDH3), HM3 (LDH4), M4 (LDH5).  
È un indice poco sensibile di danno epatocellulare.

LDH 5 è riconducibile a lesione epatica anche se aumenta in altri tessuti; quindi, è un indice che deve essere associato ad altri marcatori, altrimenti da solo è inutile richiederlo. È un indice poco sensibile. Fa parte anche dei marcatori di lesione miocardica (anche là è un indice poco sensibile).

È un enzima della glicolisi ed è presente nella maggior parte dei tessuti, ma in concentrazione più elevata in: cuore, fegato, muscolo scheletrico, rene, eritrociti.

- LDH1 è formata da 4 subunità H (H4), si tratta di un isoenzima presente nel miocardio, negli eritrociti, nel rene e nel polmone;
- LDH2 è formata da 3 subunità H e da una mM (H3M), si tratta di un isoenzima presente nella milza, nel pancreas, nella tiroide e nei linfonodi;
- LDH4 (HM3) e LDH5 (M4) sono isoenzimi presenti nel fegato e nei muscoli scheletrici.

*Valori elevati di LDH si osservano:*

- 1) infarto del miocardio,
- 2) anemie emolitiche;
- 3) anemia perniziosa;
- 4) leucemia;
- 5) malattie muscolari (es. distrofia muscolare);
- 6) malattie epatiche.

### **MARCATORI DI COLESTASI**

Comprendono analiti la cui misurazione è funzione diretta delle alterazioni, quasi sempre ostruttive, della formazione della bile e del flusso biliare.

Essi sono:

- y-Glutamil-Transpeptidasi (yGT)
- Fosfatasi alcalina (ALP)
- Bilirubina (rientra anche nei marcatori di coniugazione)

**NB:** La colestasi è una sindrome clinica di espressione e gravità variabile, conseguente ad una alterazione della secrezione o del normale deflusso di bile nel duodeno.

**Fosfatasi alcalina (ALP):** sono degli indicatori di colestasi. È un enzima che appartiene alla classe delle idrolasi di membrana ed è coinvolto nei meccanismi di trasporto trans-membrana. È un enzima aspecifico prodotto in tutte quelle cellule ad elevata proliferazione o comunque con metabolismo attivo (da epatociti, cellule dei dotti biliari, osteoblasti, epitelio intestinale, placenta e tubuli renali). I diversi isoenzimi della fosfatasi alcalina di origine renale, epatica e ossea sono codificati dallo stesso gene e con identica sequenza amminoacidica, ma differiscono fra di loro nel contenuto di carboidrati. La differenziazione fra le varie isoforme è basata su metodi di iso-elettroforesi.

Aumenta in presenza di colestasi (insieme alla y-GT) sia per incremento della sintesi proteica, sia per l'effetto detergente dei sali biliari e altri surfattanti che facilitano il rilascio di ALP (fosfatasi alcalina)

dalle membrane cellulari. È fortemente aspecifica perché è correlata anche a condizioni fisiologiche e aumenta anche in metastasi ossee e in generale in tutte le condizioni di proliferazione.

*Aumenta* in condizioni fisiologiche quali:

- *Bambini* per l'accrescimento osseo, un aumento nei bambini infatti non è preoccupante;
- *Gravidanza* (isoenzima circolante di origine placentare);
- *Anziani*.

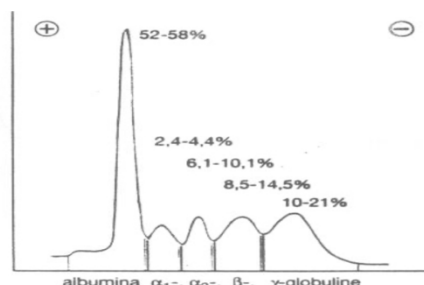
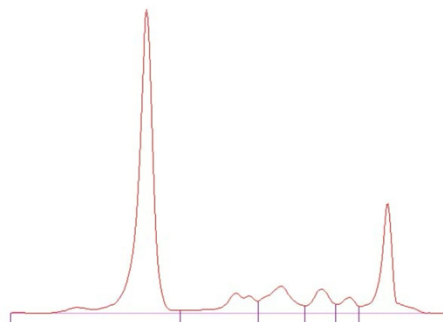
Se associato ad incremento della  $\gamma$ -GT, l'aumento indica al 90% che l'origine è epatico/biliare.

### MARCATORI DI PROTIDOSINTESI

Questi marcatori valutano la funzionalità del fegato, consentendo la valutazione quantitativa dell'attività del parenchima epatico, in particolare post eventi necrotici, post eventi lesivi e patologie croniche (epatiti, cirrosi).

I marcatori sono:

- **Proteine:** attraverso l'elettroforesi delle proteine, infatti la maggior parte delle proteine plasmatiche vengono prodotte a livello epatico (no Fattore VIII e immunoglobuline e alcune lipoproteine). In particolare, nelle patologie epatiche è caratteristica:
  - **La riduzione dell'albumina**, la sua funzione principale è quella di mantenere la pressione osmotica del sangue e quella di trasporto di acidi grassi, bilirubina e ormoni. La si ricerca nelle patologie croniche e nel monitoraggio del soggetto, ove si vuole valutare la riserva funzionale del fegato. Ha un'emivita di 15-20 gg e pertanto non è un buon indicatore nelle forme acute. Nella cirrosi epatica e nelle neoplasie epatiche può essere utilizzata come indice di ridotta attività epatica. Quando scende sotto i 25 g/L (es. cirrosi epatica) si ha ascite (presenza di liquido a livello addominale) per riduzione della pressione oncotica (ipoalbuminemia da aumentato volume di distribuzione).  
L'ipoalbuminemia si ha anche come conseguenza di un coesistente stato di malnutrizione, come accade nelle epatiti croniche di origine alcolica.
  - **Diminuzione  $\alpha$ 1-globuline;**
  - **Diminuzione  $\alpha$ 2-globuline;**
  - **Aumento policlonale delle  $\gamma$ -globuline** → epatiti autoimmuni e cirrosi alcoliche.



Sul tracciato elettroforetico sono evidenziabili 7 frazioni più o meno eterogenee (in ordine dall'anodo al catodo):

- ◀ Prealbumina
- ◀ Albumina
- ◀ Alfa-1 : alfa-1antitripsina, alfa-1glicoproteina acida, alfa-lipoproteine (HDL) (1-4 g/l)
- ◀ Alfa-2 : alfa-2macroglobulina, aptoglobina, ceruloplasmina, pre-beta-lipoproteine (VLDL) (5-9g/l)
- ◀ Beta-1 : transferrina, betalipoproteine (LDL)
- ◀ Beta-2 : C3 del complemento, CRP
- ◀ Gamma : immunoglobuline (6-15 g/l)

Le ipergammaglobulinemie possono essere:

- **monoclonali**, le quali indicano displasie plasmacellulari
- **policlonali**, tipiche delle malattie croniche, cirrosi ed epatiti.

Il grado dell'ipergammaglobulinemia è variabile.

Nella cirrosi epatica alcolica è presente un'ipergammaglobulinemia associata ad un aumento delle IgA (si assiste ad una fusione delle bande beta e gamma).

- **Pseudocolinesterasi:** è un parametro di sintesi non specifico.  
È una alfa-glicoproteina di origine epatica che idrolizza l'acetilcolina ed altri esteri della colina.  
È presente nel fegato, nel pancreas e nel muscolo cardiaco.  
Indice di ridotta sintesi proteica del parenchima epatico, in quanto diminuisce nelle epatiti acute e croniche, nelle cirrosi proporzionalmente al danno, nel fegato da stasi e nelle metastasi epatiche.
- **Tempo di protrombina** (richiesto anche come parametro di coagulazione).  
È una delle indagini più sensibili per misurare la capacità funzionale residua nelle forme acute e croniche. Il fegato sintetizza il fibrinogeno, i fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, V, VII, IX e X).  
Il tempo di protrombina (PT) è il periodo di tempo necessario perché una certa quantità di plasma coaguli quando è messo in contatto, a 37°C, con la tromboplastina e ioni calcio.  
Questo test valuta il meccanismo estrinseco della coagulazione del sangue e può essere alterato in presenza di un deficit dei fattori I- II- V- VII- X. Il valore può essere espresso in percentuale, per cui il valore teorico è compreso tra 70% e 100% oppure può essere in secondi, per cui il valore normale è compreso tra 12 e 14 sec.  
In caso di danno epatico il PT è allungato, poiché si ha una ridotta sintesi dei fattori di coagulazione; pertanto, una carenza di vitamina K per ridotto assorbimento dei lipidi e secondario ad ittero ostruttivo o prolungato trattamento con antibiotici, può alterare la sintesi dei fattori della coagulazione.  
Dunque, una mancata risposta alla correzione farmacologica con vitamina K depone per grave epatopatia parenchimale.

### **INDICATORI DI CONIUGAZIONE**

Sono quei marcatori che comprendono il dosaggio della **bilirubina**.

Sono utili per indagare la capacità di captazione e di coniugazione da parte del fegato della bilirubina. Quindi, fornisce informazioni sulle patologie epatiche valutando il processo di captazione, coniugazione e la conseguente funzionalità di escrezione.

**La bilirubina** deriva per il 75-80% dal catabolismo dell'emoglobina, mentre per il restante 20-25% dal ricambio di proteine contenenti l'eme (mioglobina, citocromi, enzimi).

Essa circola reversibilmente legata all'albumina e giunge a livello epatico dove viene captata, coniugata e secreta nei canalicoli biliari e da qui va a formare la **bile**.

Quest'ultima viene riversata nel duodeno. Nell'intestino, i glucuronidi (composti prodotti durante la detossificazione e accumulati sotto forma di Sali biliari nel fegato) sono scissi dalle idrolasi batteriche che li riducono ad urobilinogeno. L'urobilinogeno viene poi convertito in stercobilina, eliminata con le feci.

Una parte dell'urobilinogeno viene riassorbito dall'intestino, mentre un'altra parte raggiunge la circolazione generale e viene escreta con le urine.

La bilirubina deriva soprattutto dalla frammentazione dell'emoglobina e quindi circola legata all'albumina; pertanto, non è presente in forma libera nel plasma e non passa nelle urine.

La bilirubina coniugata a livello epatico è solubile in acqua e quindi è osservabile nelle urine.

In laboratorio viene valutata:

- **La bilirubina plasmatica** [0,4-1 mg/dl oppure 7-17 mmol/L] è quasi tutta in forma non coniugata, è quella legata all'albumina;
- **La bilirubina coniugata o bilirubina diretta** può essere facilmente legata con i sali di diazonio per formare composti colorati (540 nm), per cui è facilmente dosabile;
- il valore normale è < 0,3 mg/dL;
- **La bilirubina non coniugata o bilirubina indiretta** reagisce lentamente e richiede l'aggiunta di sostanze acceleranti (caffeine, detergenti o DMSO), il valore normale è compreso tra 0,2 e 0,8 mg/dL, pertanto essa si valuta come differenza tra **Bilirubina Totale – Bilirubina Diretta**.

**NB:** la bilirubina aumenta prima della comparsa dell'ittero (colorazione giallastra delle sclere e della cute) che si manifesta tra 2 e 2,5 mg/dl.

L'ittero in seguito a situazioni di *iperbilirubinemia* si verifica come conseguenza di una delle seguenti condizioni:

- **Iperproduzione della bilirubina** nell'organismo ed incapacità della cellula epatica di captare, coniugare ed eliminare il pigmento. Pertanto, si può osservare un aumento della bilirubina indiretta;
- **Difetto funzionale dell'epatocita** (alterazione dei meccanismi di captazione, trasporto, escrezione). Si osserva un aumento della bilirubina diretta ed indiretta;
- **Incapacità di escrezione** della bilirubina attraverso le vie biliari dovuta ad ostacolo meccanico intra o extra epatico (ostruzione da calcoli, neoplasie, epatite virale, etc.). Si ha un aumento della bilirubina diretta.

### **INDICATORI DI PROLIFERAZIONE CELLULARE**

Questi marcatori indicano un eventuale lesione neoplastica epatica.

- **Alfafetoproteina** (è anche un marcatore di tumore epatico), è una proteina presente nei tessuti e nel circolo fetale e sostituisce nella vita fetale la funzionalità dell'albumina; pertanto, è considerabile come una proteina di trasporto.  
Aumenta nel carcinoma primitivo del fegato, ma anche nei tumori germinali, come il tumore al testicolo.  
Il suo valore soglia è 50 ng/ml.
- **Antigene Carcinoembrionale:** è una glicoproteina appartenente alla famiglia delle immunoglobuline. Valori elevati si possono attribuire anche a malattie epatiche non neoplastiche come epatiti e cirrosi.

In sintesi, in presenza di una malattia epatica sospetta o accertata, alcuni esami di laboratorio di primo livello possono essere indicativi e di supporto dato che valutano le principali funzioni del fegato.

Gli esami di primo livello sono: quadro siero-proteico, i fattori della coagulazione valutati con il PT, la bilirubina totale e frazionata ed infine alcuni enzimi come la fosfatasi alcalina, le transaminasi e la gamma-GT.

Fornendoci indicazioni circa l'integrità anatomica e funzionale del fegato, questi esami devono essere associati ad ulteriori esami di approfondimento, come la diagnostica strumentale.