

PATOLOGIA GENERALE 2

Prof: Corsonello – 24/10/2023 - Sbobinatore: Azzurra Mandolito – Revisionatore: Sofia De Bei

LEZIONE 17

Uno dei sistemi tampone più importanti del nostro organismo è rappresentato dalle **proteine**. Le proteine, in generale, hanno un ruolo ubiquitario nella gestione dell'equilibrio acido-base, però bisogna riconoscere che ci sono alcune proteine più importanti di altre (in questo ambito) e tra queste sicuramente annoveriamo uno dei tamponi ematici più importanti: **l'emoglobina**, che conosciamo come il “**trasportatore di ossigeno**”. Il suo ruolo è fondamentale nell'ossigenazione dei tessuti.

Quando parliamo di equilibrio acido-base, focalizziamo la nostra attenzione sul pH e sulle sue determinanti. L'emogasanalisi rappresenta uno degli esami fondamentali per studiare e verificare questi valori in un paziente. Bisogna anche riconoscere che gli scambi gassosi insieme all'equilibrio acido base hanno un ruolo imprescindibile nella lettura del pH.

L'emoglobina (Hb) è un ottimo tampone ematico intracellulare per la sua capacità di legarsi con gli idrogenioni (formando HHb) e con l'anidride carbonica (formando HHbCO₂). L'emoglobina legata all'H⁺ diventa un acido debole. L'emoglobina meno satura (sangue venoso) è un tampone migliore dell'emoglobina satura di ossigeno (sangue arterioso).

L'emoglobina esiste in diverse forme all'interno del nostro organismo:

- **Emoglobina non ossigenata:** L'emoglobina non ossigenata, o **deossiemoglobina**, è la forma dell'emoglobina che non è legata all'ossigeno. Mentre l'emoglobina svolge principalmente la sua funzione di trasporto dell'ossigeno quando si combina con l'ossigeno nei polmoni per formare l'ossiemoglobina, può anche perdere l'ossigeno quando raggiunge i tessuti per rilasciarlo nelle cellule che ne hanno bisogno. Quando l'ossigeno viene rilasciato dalle molecole di emoglobina, queste diventano deossiemoglobina. La deossiemoglobina è generalmente di colore più scuro rispetto all'ossiemoglobina, e ciò contribuisce al colore blu-rossastro del sangue venoso, poiché il sangue venoso contiene una maggiore quantità di deossiemoglobina rispetto al sangue arterioso. La deossiemoglobina non è completamente priva di ossigeno, poiché in un ambiente cellulare o tissutale, vi è sempre una certa quantità di ossigeno disciolto. Questa deossiemoglobina carica di piccole quantità di ossigeno svolge un ruolo essenziale nel rilasciare l'ossigeno nelle cellule dei tessuti, dove viene utilizzato per sostenere i processi metabolici. Quindi, la deossiemoglobina rappresenta un punto critico del ciclo di trasporto dell'ossigeno nel corpo, poiché rilascia l'ossigeno nei tessuti che ne hanno bisogno.
- **Carbossiemoglobina:** La carbossiemoglobina è una forma modificata dell'emoglobina (Hb) che si forma quando l'emoglobina si combina con il monossido di carbonio (CO) anziché con l'ossigeno (O₂). Il monossido di carbonio è un gas tossico che può essere prodotto durante la combustione incompleta di materiale organico, come nel caso delle emissioni dei veicoli a motore o in situazioni di esposizione al fumo di tabacco. La carbossiemoglobina è

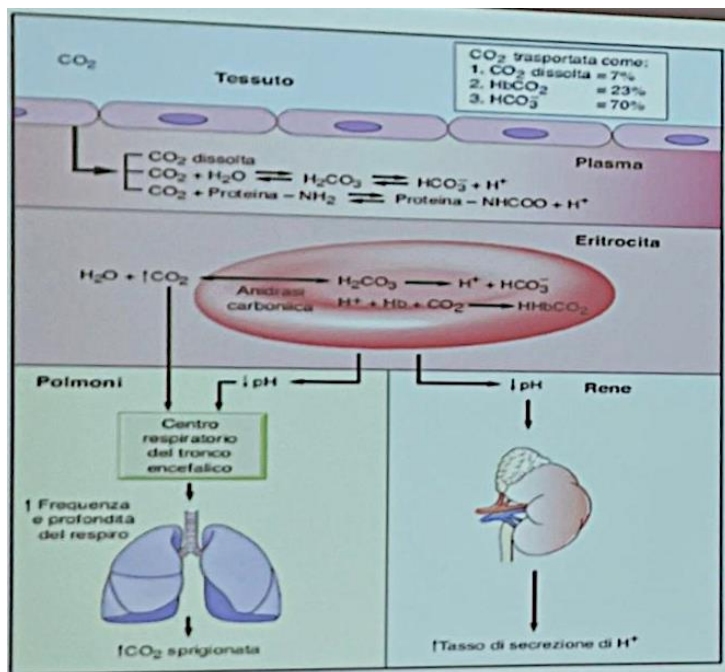
un composto stabile che si forma quando il monossido di carbonio si lega in modo molto forte alle molecole di emoglobina, impedendo loro di legare l'ossigeno. Questo significa che quando si forma la carbossiemoglobina, le cellule del corpo non possono ottenere la quantità necessaria di ossigeno, il che può portare a gravi problemi di salute, come cambiamenti di livelli di pH, scompensi renali o l'ipossia, una condizione in cui i tessuti non ricevono abbastanza ossigeno. **L'intossicazione da monossido di carbonio** è una condizione pericolosa che può derivare dall'inalazione di elevate concentrazioni di CO, come può accadere in caso di fughe di gas o incendi in ambienti chiusi. La carbossiemoglobina può essere misurata nel sangue per valutare l'esposizione al monossido di carbonio e la gravità dell'avvelenamento da CO. Il **trattamento principale** per l'avvelenamento da monossido di carbonio comporta l'eliminazione del paziente dall'ambiente contaminato e la somministrazione di ossigeno puro, che aiuta a dislocare il CO dalle molecole di emoglobina e ripristina il normale trasporto di ossigeno nel corpo. La carbossiemoglobina è quindi un indicatore importante per valutare l'esposizione al monossido di carbonio e il suo impatto sulla salute.

APPROFONDIMENTO SUI TIPI DI EMOGLOBINA:

Nel nostro organismo, esistono diversi tipi di emoglobina (Hb), che sono proteine complesse contenenti ferro presenti nei globuli rossi (eritrociti) e responsabili del trasporto dell'ossigeno dai polmoni ai tessuti corporei. Le quattro principali varianti di emoglobina nell'organismo umano sono:

1. **Emoglobina A (HbA):** *L'HbA è la forma più comune di emoglobina negli adulti ed è costituita da due catene alfa e due catene beta ($\alpha_2\beta_2$). Questa forma rappresenta circa il 95-98% di tutte le emoglobine nell'organismo. La sua funzione principale è il trasporto di ossigeno e anidride carbonica nei tessuti.*
2. **Emoglobina A2 (HbA2):** *L'HbA2 è presente in quantità molto minori rispetto all'HbA e rappresenta circa il 2-3% delle emoglobine negli adulti. È costituita da due catene alfa e due catene delta ($\alpha_2\delta_2$). La sua funzione esatta non è completamente chiara, ma sembra essere coinvolta nella regolazione dell'emoglobina e nella stabilizzazione delle catene beta.*
3. **Emoglobina F (HbF):** *L'HbF è l'emoglobina predominante nei neonati e nei bambini e costituisce circa il 60-80% delle emoglobine nel sangue dei neonati. È composta da due catene alfa e due catene gamma ($\alpha_2\gamma_2$). Con l'avanzare dell'età, la quantità di HbF diminuisce progressivamente e viene sostituita dall'HbA. L'HbF ha una maggiore affinità per l'ossigeno rispetto all'HbA, il che è importante per garantire una fornitura sufficiente di ossigeno ai tessuti fetali.*
4. **Emoglobina Glicosilata (HbA1c):** *Questa forma di emoglobina è HbA con zuccheri legati alle sue catene beta. La HbA1c è utilizzata come indicatore dell'efficacia del controllo glicemico nei pazienti diabetici. Maggiori livelli di glicosilazione sono associati a livelli più elevati di zucchero nel sangue e sono un indicatore di un cattivo controllo del diabete.*

Questi sono i principali tipi di emoglobina nel corpo umano. Oltre a queste, esistono altre varianti genetiche dell'emoglobina che possono portare a condizioni patologiche come l'anemia falciforme e la talassemia, in cui le catene dell'emoglobina sono mutate, portando a gravi problemi nel trasporto dell'ossigeno.



La CO₂ viene prodotta nelle cellule tissutali e si diffonde al plasma, dove viene trasportata come CO₂ dissolta o si combina con l'acqua formando acido carbonico (H₂CO₃), oppure si combina con la proteina da cui è stato rilasciato l'idrogeno

La maggior parte della CO₂ diffonde negli eritrociti e si combina con acqua per formare H₂CO₃. L'H₂CO₃ si dissocia per formare ione idrogeno (H⁺) e bicarbonato (HCO₃⁻).

Lo ione idrogeno si lega all'emoglobina, che rilascia il suo ossigeno formando HHb, che tampona lo ione idrogeno e rende il sangue venoso leggermente più

acido del sangue arterioso.

L'aumento della concentrazione di H⁺, associato agli elevati livelli di CO₂, porta alla formazione di HHbCO₃ e induce un aumento della frequenza respiratoria (eliminazione di CO₂) e della secrezione H⁺ da parte dei reni.

TAMPONE RESPIRATORIO E RENALE

Il sistema respiratorio regola l'equilibrio acido-base controllando la frequenza ventilatoria in presenza di acidosi o alcalosi metabolica. I chemocettori centrali rilevano l'aumento o la diminuzione del pH e della PaCO₂. In presenza di acidemia, la frequenza respiratoria aumenta (eliminando CO₂ e riducendo la concentrazione di acido carbonico). Quando si sviluppa alcalemia, la frequenza respiratoria diminuisce (con mantenimento della CO₂ e aumento della concentrazione di acido carbonico).

Il tubulo distale del rene regola l'equilibrio acido-base secernendo idrogeno nelle urine e rigenerando bicarbonato, con un'acidità massima delle urine caratterizzata da un valore di pH compreso da 4,4 a 4,7. I tamponi nel liquido tubulare si combinano con gli idrogenioni, consentendo la maggiore secrezione di H⁺ prima del raggiungimento del valore limite di pH.

Fosfato dibasico (HPO₄⁼) e ammoniaca (NH₃) sono due importanti tamponi renali. Il fosfato dibasico viene filtrato a livello glomerulare. Circa il 75% viene riassorbito e la restante quantità resta disponibile per il tamponamento degli idrogenioni. L'H⁺ secreto si combina con il fosfato dibasico formando fosfato monobasico (H₂PO₄⁻) che non può essere riassorbito e viene dunque perso nelle urine. Lo ione bicarbonato, invece, viene riportato in circolo insieme al sodio. L'ammoniaca è il prodotto del metabolismo della glutammina, viene filtrato e arriva nelle urine, viene secreto nelle cellule e si lega allo ione idrogeno fino a diventare ione ammonio il quale non è riassorbibile da parte della cellula tubulare e viene dunque persa nelle urine.

Questi sono sistemi tampone aggiuntivi che hanno un ruolo secondario seppur importante. Tuttavia, ci si può trovare in alcune situazioni in cui una disregolazione di questi sistemi può avere un ruolo rilevante in alcune patologie.

DIGRESSIONE

È importante sapere cosa accade nei pazienti con **insufficienza d'organo e ipertensione portale**. **La cirrosi epatica** è una malattia grave e progressiva (cronica), accompagnata da una condizione chiamata “ipertensione portale” che comporta un aumento di pressione nei vasi coinvolti nel circolo portale.

Questo comporta una serie di variazioni nel circolo sanguigno. In particolare nei vasi che drenano il sangue proveniente dagli organi addominali e nello specifico dall'intestino. Queste alterazioni comportano una serie di eventi che conducono al riassorbimento di alcune sostanze di origine intestinale come l'ammonio. L'iperammoniemia è, infatti, tipica dei pazienti con cirrosi epatica, poiché si verifica un eccessivo riassorbimento di ammonio prodotto dai batteri presenti nell'intestino e poi eliminato attraverso le urine.

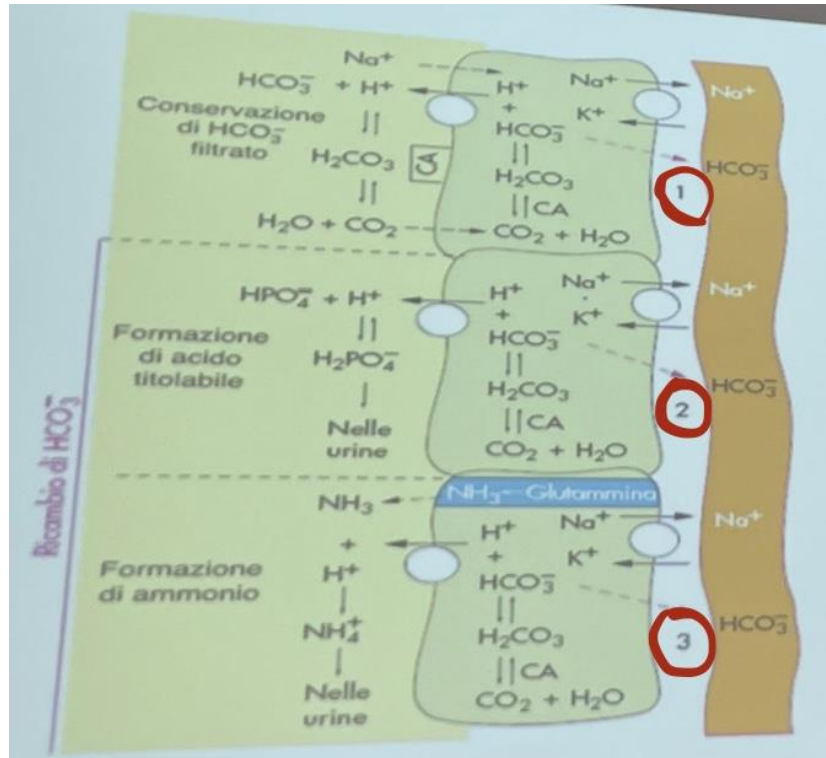
Questo influisce sulla composizione delle urine (in particolare sul pH) e sulla capacità del rene di gestire il bilancio acido-base.

Questi problemi sono particolarmente critici nei pazienti con cirrosi epatica, ma diventano ancora più importanti quando si verifica la cosiddetta sindrome epatorenale, che coinvolge problemi sia con la funzione epatica che renale. In questa situazione, la mancanza di meccanismi appropriati può avere un impatto significativo sulla salute del paziente, influenzando sull'equilibrio acido-base. Queste sono condizioni mediche gravi che richiedono una gestione attenta.

Oltre a questi, ci sono altri meccanismi tampone da considerare. Tra questi meccanismi, sono di particolare importanza i sistemi tampone rappresentati dai flussi transmembrana dei cationi, in particolare dei cationi monovalenti. Uno di questi è il sistema di bilanciamento tra il potassio e l'idrogeno, in cui l'ingresso di potassio è bilanciato dalla fuoriuscita di idrogeno per mantenere l'equilibrio delle cariche elettriche transmembrana. Questo significa che se il potassio entra nell'area, l'idrogeno deve uscirne, o viceversa.

Questo bilancio tra potassio e idrogeno può influenzare significativamente i livelli di pH, a seconda della direzione in cui avviene lo scambio. Queste condizioni possono portare a variazioni più o meno gravi nelle concentrazioni di elettroni. Abbiamo notato come queste variazioni siano importanti e possano essere correlate a condizioni come l'ipercalcemia (livelli alti di calcio) o l'ipocalcemia (livelli bassi di calcio nel sangue) nei pazienti.

1. **Conservazione del bicarbonato filtrato.** Il bicarbonato filtrato si combina con lo ione idrogeno secreto in presenza di anidrasi carbonica (CA) per formare acido carbonico (H_2CO_3), che poi si dissocia in acqua (H_2O) e anidride carbonica (CO_2); entrambi diffondono nella cellula epiteliale. CO_2 e H_2O si combinano per formare H_2CO_3 in presenza di CA e lo ione bicarbonato (HCO_3^-) che ne risulta viene riassorbito nel capillare.



2. **Formazione di acido titolabile.** Lo ione idrogeno viene secreto combinandosi poi con il fosfato dibasico (HPO_4^{2-}) a formare il fosfato monobasico (H_2PO_4^-). L'idrogeno secreto si forma dalla dissociazione di H_2CO_3 e il rimanente viene riassorbito nel capillare.
3. **Formazione di ammoniaca.** L'ammoniaca (NH_3), prodotta dalla glutammina nella cellula epiteliale, diffonde nel lume tubulare, dove si combina con H^+ per formare lo ione ammonio (NH_4^+). L' NH_4^+ non può tornare alla cellula epiteliale (intrappolamento diffusionale) e il bicarbonato che rimane nella cellula epiteliale viene riassorbito nel capillare.

DIGRESSIONE

Si discute di una situazione che sembra “strana” o “insolita” in cui si verificano problemi respiratori, ma la **ventilazione** (il processo di respirazione) potrebbe non aumentare come ci si aspetterebbe in alcune circostanze.

In particolare, si menziona l'ipoventilazione, che indica una ridotta ventilazione polmonare.

L'ipoventilazione può comportare la conservazione di anidride carbonica nel corpo, il che porta a una condizione chiamata acidosi respiratoria, in cui il sangue diventa più acido.

Una delle considerazioni principali è che l'acidosi respiratoria può verificarsi **senza necessariamente un aumento della ventilazione**. Questo significa che il paziente non deve necessariamente respirare più rapidamente (iperventilare) per sviluppare acidosi respiratoria. Al contrario, potrebbe anche ipoventilare, ossia non ventilare abbastanza per eliminare l'anidride carbonica in eccesso.

La situazione diventa complessa perché il motivo dietro questa ipoventilazione o la scelta del corpo di non aumentare la ventilazione potrebbe variare da paziente a paziente. In alcune circostanze, il corpo potrebbe cercare di compensare l'acidosi respiratoria con un'ipoventilazione come parte di un meccanismo di regolazione.

Tuttavia, in altre situazioni, l'ipoventilazione potrebbe essere causata da una malattia sottostante, come la polmonite, che può influenzare la respirazione.

Un paziente con cirrosi epatica potrebbe avere un'insufficienza respiratoria, ma potrebbe anche reagire ipoventilando come parte di un meccanismo di compensazione.

IMPORTANTE: correggere eccessivamente l'ipossiemia (bassi livelli di ossigeno nel sangue) può portare a un aumento dell'anidride carbonica nel sangue.