

FISIOPATOLOGIA D'ORGANO #LEZIONE 2

ITTERO FIOLOGICO ED EPATITI

Prof: Ruscica Massimiliano – 01.10.2021 – Autore: Simona Turi – Reviewer: Graziana Oriolo

ITTERO FIOLOGICO DEL NEONATO

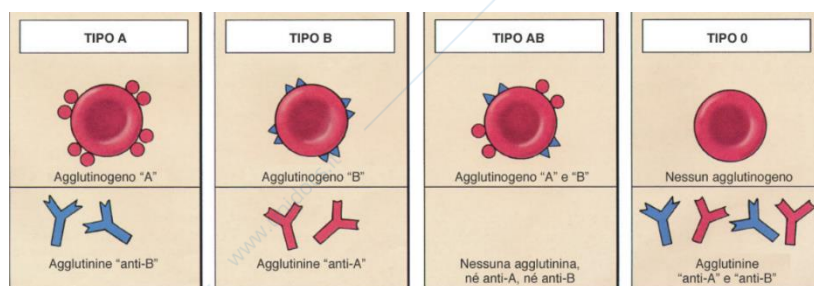
L'ittero fisiologico è l'ittero che si presenta nel bambino alla nascita e non costituisce una vera e propria patologia epatica ma è una situazione di iperbilirubinemia non-coniugata (cioè la bilirubina non si coniuga con l'acido glucuronico quindi non diventa idrosolubile), il bambino avrà quindi la pelle di colore giallastro. Perché nel bambino si verifica questo fenomeno? Il bambino non ha un'attività enzimatica del fegato sufficiente a poter supportare l'eccessiva emocateresi che si ha al momento della nascita (rimangono delle molecole non coniugate); il bambino inoltre non ha una flora batterica sufficientemente sviluppata in modo tale da poter processare la bilirubina e trasformarla in urobilinogeno. Il latte materno ha un'attività inibitoria dell'enzima che serve per coniugare, per cui alla nascita si verifica, dopo 2-5 giorni, un ittero fisiologico del neonato che normalmente si risolve entro la seconda settimana di vita. Non è quindi una patologia grave, è qualcosa di fisiologico. L'ittero fisiologico è dovuto al fatto che molti processi fisiologici epatici non sono completamente sviluppati al momento della nascita; ad esempio, la diminuita espressione di UDP-glucuroniltransferasi epatica riduce la capacità del fegato di metabolizzare tutta la bilirubina, che deriva dal normale catabolismo dei globuli rossi fetali (la produzione di bilirubina indiretta nel neonato è pari al doppio di quella dell'adulto). Nel neonato sono attivi dei meccanismi di secrezione della bilirubina non coniugata nell'intestino, da cui può venire riassorbita (circolazione enteroepatica), dato che il processo di trasformazione in urobilinogeno è anch'esso poco efficiente per la mancanza di flora intestinale. Si hanno dei livelli di picco tipicamente di 5-10 mg/dL ed è per questo che si ha l'ittero fisiologico perché i livelli normali di bilirubina dovrebbero essere inferiori a 1,2 mg/dL.

L'ittero fisiologico viene definito *chernittero* nel momento in cui supera i 20 mg/dL; dal punto di vista neurologico può creare delle encefalopatie perché la bilirubina non coniugata supera la barriera emato-encefalica ancora immatura nel neonato e va a concentrarsi nei gangli della base e in altre aree del cervello; il bambino avrà conseguenze neurologiche che spaziano da deficit motori fino alla morte. Generalmente si può intervenire dal punto di vista farmacologico andando a stimolare l'attività del fegato a produrre e attivare di più l'enzima UDP-glucuroniltransferasi essendo un enzima inducibile. La fototerapia è invece l'approccio indicato in queste condizioni di ittero fisiologico: rottura dei legami idrogeno interni e la conseguente rotazione dei doppi legami, dando origine a una molecola polare, ma soprattutto idrosolubile (si crea un fotoisomero).

Una delle possibilità di ittero fisiologico può essere data dall'incompatibilità materno-fetale. Per capire come ciò possa avvenire è importante andare a fare una disamina della combinazione dei **gruppi sanguigni**: oltre ai gruppi ABO esiste anche il gruppo Rh, che è stato scoperto in seguito a trasfusioni che causavano comunque problemi di agglutinazione. I primi gruppi sanguigni identificati sono quelli del sistema noto come sistema ABO: ciascun globulo rosso può contenere l'antigene che conferisce il nome al gruppo sanguigno; alcuni

soggetti hanno entrambi gli antigeni (gruppo AB). L'antigene è una piccola sequenza che viene riconosciuta dai linfociti che producono gli anticorpi contro quella specifica sequenza. Il gruppo 0 invece non possiede alcun antigene. Il plasma degli individui di gruppo A contiene l'agglutinina beta (Anti-B), capace di distruggere i globuli rossi dei gruppi B e AB. Al contrario, il plasma degli individui di gruppo B contiene l'agglutinina alfa (Anti-A), capace di distruggere i globuli rossi dei gruppi A e AB. Ad esempio se un individuo di gruppo A riceve una trasfusione da un altro gruppo A allora non succede nulla mentre se viene trasfuso da un individuo di gruppo B allora gli anticorpi andranno ad attaccare i globuli rossi del ricevente causando gravi complicazioni.

Nel plasma degli individui del gruppo 0 sono presenti entrambe le agglutinine, mentre il gruppo AB non possiede alcuna agglutinina. Il sierotipo dipende dalla presenza degli agglutinogeni sulla superficie



degli eritrociti; il plasma contiene agglutinine, ossia degli anticorpi che reagiscono con agglutinogeni estranei (con gli antigeni).

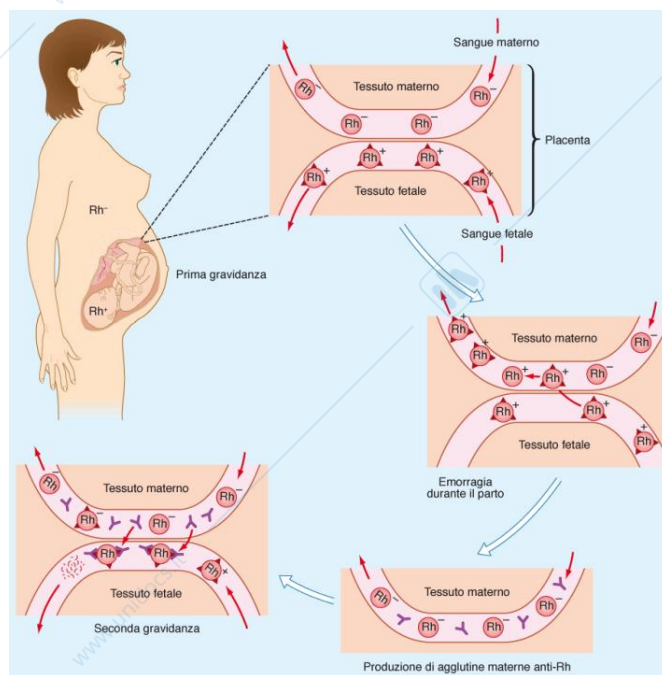
Sulla superficie degli eritrociti si trovano carboidrati legati a glicoproteine e glicolipidi, che caratterizzano tre differenti strutture, denominate A, B e 0, le quali hanno in comune una base oligosaccaridica (scheletro) denominata antigene 0. L'antigene A e l'antigene B differiscono dall'antigene 0 perché sono legati a una unità di galattosio rispetto all'antigene 0, con legame alfa-1-3-glicosidico: l'antigene A porta un'unità di N-acetilgalattosammina (GalNac); l'antigene B invece porta un'unità di galattosio. Gli antigeni di superficie presenti sulla membrana dell'eritrocita di un individuo sono riconosciuti come self e ignorati dal proprio sistema immunitario (nelle malattie autoimmuni invece l'individuo non riconosce gli antigeni self e riconosce i non-self).

L'individuo di gruppo A presenterà l'antigene A ma nel suo plasma sono presenti agglutinine anti-B, necessarie a distruggere eritrociti di tipo B riconosciuti come estranei, in una reazione nota come reazione crociata: quando a un individuo di gruppo A viene trasfuso sangue di gruppo B, le agglutinine riconoscono lo specifico agglutinogeno (anti-B del ricevente riconosce B del donatore). Inizialmente quindi i globuli rossi si aggregano fra di loro in un processo definito agglutinazione e successivamente vanno incontro ad emolisi (rilascio del gruppo eme) ossia a rottura. Il gruppo 0 è donatore universale poiché non possiede antigeni e quindi non dà reazioni crociate con il sangue del ricevente, ma può ricevere solo dal suo gruppo. Al contrario, il gruppo AB è accettore universale perché possedendo entrambi gli antigeni non produce agglutinine; può ricevere da tutti, ma donare solo a sé stesso.

Gruppo sanguigno	Antigeni eritrocitari	Anticorpi circolanti (isoemoagglutinine IgM)	Genotipo	Frequenza in popolazioni caucasiche
A	A	Anti-B	AA o A0	40%
B	B	Anti-A	BB o B0	11%
AB	A + B	-	AB	4%
0	-	Anti-A + Anti-B	00	45%

L'incompatibilità tra gruppi sanguigni diversi non è l'unico fattore che può portare a patologie emolitiche, è presente anche una **Incompatibilità Rh**: il fattore Rh gioca il ruolo fondamentale nell'incompatibilità materno-fetale. La malattia emolitica Rh nel neonato o eritroblastosi fetale è dovuta ad anticorpi anti-D in una donna esposta a globuli rossi Rh positivi del feto nel corso di una precedente gravidanza o a causa di trasfusioni con sangue non Rh compatibile.

Ad esempio se la madre è Rh negativa e alla prima gravidanza ha un figlio Rh positivo, vi può essere un passaggio di sangue fetale al sangue materno e quindi la madre produrrà gli anticorpi che passano al feto dove attaccano i globuli rossi e quindi si ha la morte eritrocitaria. Il passaggio di una piccola quantità di sangue dalla circolazione fetale a quella materna avviene sempre durante il normale travaglio del parto, ma un passaggio di poche emazie può avvenire anche precedentemente al parto e ciò giustifica il trattamento preventivo anti-D fatto alla 28° settimana di gestazione. Questo perché se si somministrano anticorpi anti-D, allora essi andranno a distruggere gli anticorpi del fattore Rh che si formano e quindi si evita che nel bambino avvenga un'emolisi. La madre viene immunizzata alla prima gravidanza perché altrimenti la madre mantiene gli anticorpi e alla successiva gravidanza si avrà la morte del feto. Il gruppo Rh è capace di determinare la comparsa di agglutinine specifiche nel sangue di altri individui.



Come per gli antigeni del sistema AB0, la presenza o l'assenza del fattore Rh è ereditaria e in base a essa la popolazione viene suddivisa in due gruppi: Rh+ e Rh-. Contrariamente a quanto segnalato per il sistema AB0, i pazienti Rh negativi non possiedono anticorpi anti-Rh in assenza di una qualche esposizione all'antigene (feto-materna, post-trasfusione, per gravidanza etc.); i pazienti Rh+ possono pertanto ricevere componenti eritrocitarie sia Rh+ che Rh- mentre quelli Rh- dovrebbero ricevere soltanto componenti eritrocitarie negative, per non incorrere nel rischio di sviluppare anticorpi anti-Rh. Nella prima gravidanza di una donna Rh negativa con un feto Rh positivo che ha ricevuto l'antigene D dal padre, il rischio di malattia emolitica Rh del neonato è inesistente perché non vi sono anticorpi circolanti naturali. Il contatto tra il sangue fetale e quello materno si verifica durante il parto in seguito alla rottura della placenta.

Gli anticorpi anti-D materni, che sono IgG, sono in grado di oltrepassare la placenta e ledere gli eritrociti fetali Rh positivi generando anemia e iperbilirubinemia non coniugata. Le immunoglobuline di tipo G sono di due tipi: IgM (si sviluppano subito, protezione immediata, l'infezione è recente) e IgG (se sono alte vuol dire che l'infezione è ormai passata). La presenza dell'antigene D conferisce la positività Rh che può essere legata alla presenza di omozigosi (DD) o eterozigosi (Dd). Data la gravità dell'incompatibilità materno-fetale per il

sistema Rh, oggi si somministrano solitamente a ogni gravidanza (entro 48-72 ore dal parto) immunoglobuline anti-D alle madri Rh negative che hanno partorito un figlio Rh positivo, al fine di eliminare i globuli rossi fetali passati alla madre e di prevenire così la sensibilizzazione, che durante le successive gravidanze scatena l'emolisi.

Ittero da latte materno: in alcuni neonati l'ittero può essere aggravato dall'allattamento al seno, a causa della presenza di inibitori della UDP-glucuroniltransferasi contenuti nel latte materno (non vuol dire che non bisogna allattare al seno). Il latte materno ha una maggior attività beta glucuronidasi del latte artificiale e quindi vi è una maggiore deconiugazione della bilirubina intestinale.

Ittero da ipotiroidismo neonatale: L'ipotiroidismo neonatale ritarda la maturazione della UDP-glucuroniltransferasi; in questa situazione l'ittero può durare settimane o mesi. Se un enzima è inducibile ci vuole un po' di tempo affinché venga attivato.

Un altro enzima inducibile, negli alcolisti, è il MEOS che permette di metabolizzare l'alcol in maniera più veloce, per questo gli alcolisti non si rendono conto dell'eccesso di alcol ingerito.

Slide 53: serie di immagini di individui con ittero; in basso a sinistra abbiamo un individuo con iperbilirubinemia non coniugata. In alto a sinistra oltre al colore giallastro della pelle si vede anche una forma di ascite in cui si accumulano fino a 2 litri di essudato al giorno che deve essere rimosso (causata da un mal funzionamento del fegato perché è alterata la pressione oncotica ossia la pressione data dall'equilibrio con le proteine; ricordarsi che il fegato produce l'albumina).

FEGATO

Il processo gluconeogenetico che mantiene normali i livelli glicemici nei periodi interprandiali si verifica principalmente a livello epatico come anche la glicogenolisi ossia il processo che libera il glicogeno in glucosio. Un soggetto con problemi epatici può andare incontro a ipoglicemia. Il fegato costituisce il principale sito dove vengono sintetizzate le proteine plasmatiche circolanti (albumina), con l'eccezione delle immunoglobuline che sono sintetizzate dai linfociti B e di alcuni fattori della coagulazione che sono prodotti dalle cellule endoteliali (il covid è definito anche come patologia endoteliale). A livello epatico avviene anche la conversione dei precursori dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, e X) in prodotti attivi. La vitamina K essendo liposolubile viene anche assorbita meno perché nel caso di problemi epatici si avrà anche un problema nella sintesi degli acidi e dei sali biliari e quindi si avrà un problema di assorbimento in termini di vitamine liposolubili (deficit di vitamina K). Si può vedere il processo coagulativo attraverso il tempo di protrombina (se il valore è alto si hanno dei problemi); si avrà una diatesi emorragica, ossia una emorragia incontrollata a livello dell'intestino (negli alcolisti avviene soprattutto a livello delle aperture delle anastomosi delle varici esofagee).

Si avranno anche problemi di detossificazione ossia di primo passaggio dei farmaci (minore disponibilità). Si avrà anche un problema nel metabolismo della vitamina D (l'esposizione ai raggi UV è importante per la formazione della vitamina D₃, chiamata Calciferolo, e attraverso il fegato avviene l'attivazione della vitamina D). La vitamina D ha una curva che

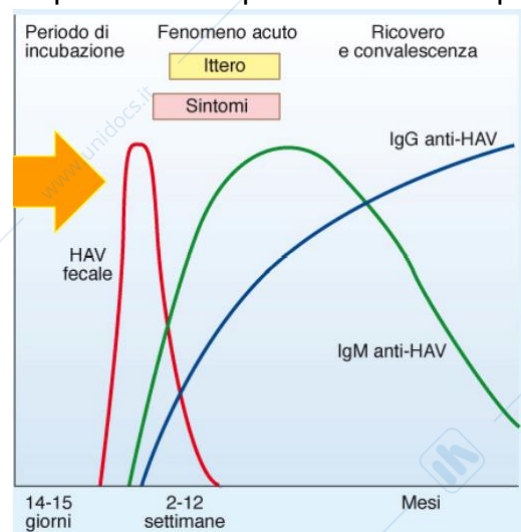
viene chiamata U shape, è una curva ad U ossia per valori troppo bassi o troppo alti è rischiosa, il valore ideale sta nel mezzo (il concetto della curva ad U vale anche per le HDL).

EPATITI

Le infiammazioni del parenchima epatico vengono dette epatiti; possono presentarsi in forma acuta o in forma cronica. Le epatiti croniche (esempio epatite C) possono evolvere in cirrosi ed eventualmente in carcinoma. Le epatiti possono essere di natura infettiva (più frequentemente) o tossica; anche un eccesso di paracetamolo è epatotossico (massimo 4 g al giorno). Le malattie infettive che coinvolgono il fegato sono soprattutto virali, ma anche parassitarie e batteriche. Sicuramente l'epatite virale è l'infezione più comune nei paesi industrializzati, mentre le malattie parassitarie hanno un ruolo importante nei paesi in via di sviluppo. Finora vi sono 5 virus sicuramente implicati nell'eziopatogenesi dell'epatite: virus A (HAV), virus B (HBV), il virus C (HCV), il virus E (HEV), ed infine il virus D (HDV). Sono tutti virus a RNA tranne il virus B.

EPATITE A: virus a RNA (picornavirus). Viene trasmesso attraverso i molluschi bivalvi, specialmente attraverso le cozze perché molte volte vengono fatte crescere vicino agli scarichi fognari. Il virus dell'epatite A viene espulso tramite le feci quindi le cozze in questo caso drenano il virus, che si ferma all'interno del mollusco. L'epatite di tipo A è subdola perché, mentre le altre epatiti si manifestano in concomitanza all'ittero, la massima infettività dell'epatite A si ha nella fase prodromica (febbre, sintomi di tipo influenzale, disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e anoressia) ossia quando non si ha l'ittero. L'epatite A presenta un tempo di incubazione tra 15 e 45 giorni. Si producono rapidamente anticorpi anti-HVA, inizialmente IgM, poi IgG che permangono durante tutta la vita e offrono protezione verso le reinfezioni.

Viene trasmesso quasi esclusivamente per via orale-fecale tramite ingestioni di cibo o acqua contaminata, contatti personali in ambienti con scarse condizioni igieniche. Il virus viene rapidamente inattivato dal calore (1 min di bollitura) e da disinfettanti (formaldeide, cloro, UV). Soprattutto nel bambino la malattia è spesso asintomatica. Nei paesi in via di sviluppo praticamente tutta la popolazione è immunizzata.



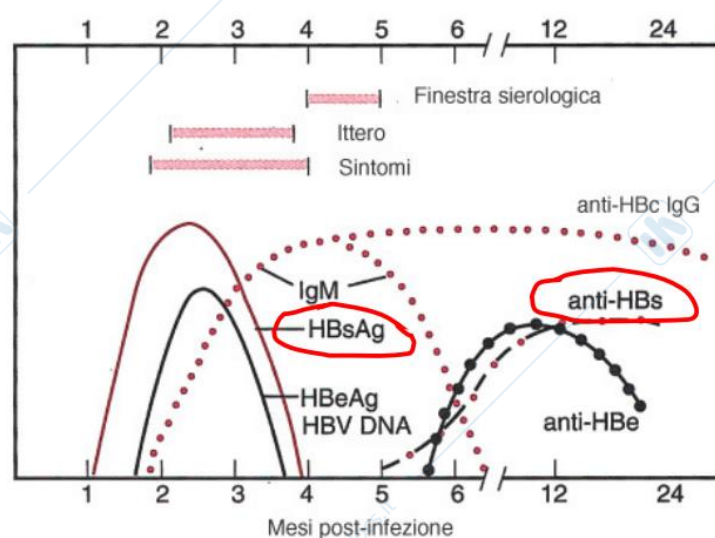
I sintomi e l'ittero si presentano dopo che si ha la massima infettività; Il virus è presente in modo transitorio nel sangue, ma viene escreto nelle feci durante la fase finale del periodo d'incubazione e nella fase pre-itterica della malattia. Viremia, escrezione fecale del virus e infettività diminuiscono rapidamente quando l'ittero diviene evidente, nonostante la presenza del virus nel fegato. L'infezione determina rapidamente la presenza in circolo di anticorpi anti-HVA diretti contro un antigene capsulare, inizialmente Ig-M, poi Ig-G, che permangono per tutta la vita e offrono protezione dalle re-infezioni.

Il vaccino viene usato per avere una risposta più veloce, si sviluppano prima le IgG e anche in grandi quantità rispetto alla prima esposizione al virus. Gli anticorpi anti-HAV presenti nelle frazioni immunoglobuliniche determinano la protezione dall'infezione se somministrate prima del contatto o precocemente nel periodo di incubazione (fino a 2 settimane dal contatto). E' disponibile un vaccino da virus inattivato che determina una protezione già dopo 14-21 giorni dalla prima dose. Una dose di richiamo somministrata dopo 6-12 mesi conferisce una protezione per oltre 10 anni. La vaccinazione non è obbligatoria ma è altamente consigliata soprattutto per chi viaggia in paesi con scarse condizioni igienico-sanitarie.

EPATITE B: è l'unico a DNA (Hepadnavirus), non si trasmette per via fecale-orale ma si trasmette attraverso i liquidi corporei; raggiunge in circolo viremie di circa 10 triloni di particelle/ml. Anche una goccia di sangue di un soggetto con epatite che finisce nella cornea di un altro soggetto sano può essere infettivo. Il periodo di incubazione è di 30-180 giorni. Il virus è presente nel sangue per un periodo prolungato (trasmissione del virus tramite siringhe infette). Questo virus è trasmissibile dalla madre al feto non per via transplacentare ma è trasmissibile alla nascita attraverso il canale del parto. Le feci non contengono il virus, ma lo contiene la saliva e il liquido seminale, le urine, il latte, le lacrime e praticamente tutti i fluidi dell'organismo per cui oltre alla via ematogena, il contagio può avvenire tramite contatto sessuale, e più raramente, anche per via percutanea o (molto raramente) orale.

Nel virus dell'epatite A è presente un antigene contro cui vengono sviluppati gli anticorpi ed l'antigene di superficie. Antigeni e anticorpi circolanti costituiscono i marker sierologici che permettono di diagnosticare l'epatite ma anche di valutare l'evoluzione della malattia e la sua potenziale infettività. Nel caso del virus dell'epatite B che può presentarsi anche come episoma, bisogna capire la replicabilità del virus ossia quanto DNA virale si trova nell'analisi. Nel virus dell'epatite B è presente un altro biomarcatore che non è presente negli altri virus, si può dosare l'antigene del core che però se è all'interno dell'involucro non viene visto dall'anticorpo (HBcAg); è possibile però dosare l'HBsAg che rappresenta una parte della frazione dell'antigene c immessa nella circolazione.

Per questo motivo si hanno 3 possibilità: si può andare e valutare se è presente l'antigene di superficie e quindi capire se si è venuti a contatto con il virus; si può valutare la quantità di DNA presente e la quantità dell'antigene del core. Le immunoglobuline di superficie confermano la presenza di anticorpi contro il virus ma non sono indicative della quantità di virus presente, informazione data invece dall'antigene del core e dall'antigene e (informano se il virus si sta replicando e l'infettività del virus).



L'anticorpo anti-HBs compare dopo la scomparsa dell'antigene dal siero. E' un anticorpo protettivo e la sua comparsa costituisce un indice di guarigione. E' l'unico marker di immunizzazione dopo la vaccinazione, perché? Differenza tra esposizione al virus attivo e immunizzazione: dopo l'immunizzazione non si può vedere il DNA nell'antigene del core perché viene iniettato un anticorpo a DNA (un virus inattivato) quindi dopo l'immunizzazione si può andare a vedere solo l'antigene di superficie. L'antigene HBcAg, antigene del nucleocapside (core), è sequestrato dal rivestimento e non lo si trova in circolo. L'antigene HBeAg, sintetizzato dallo stesso gene dell'antigene c, ha un inizio di trascrizione diverso e un peptide segnale che ne permette la secrezione. Si correla con la replicazione virale. E' indicativo di replicazione virale attiva. Alla sua scomparsa appare l'anticorpo anti-HBe, permane indefinitamente ed è un buon marker di guarigione. La presenza di DNA virale in circolazione ha un andamento e un significato clinico simile a quello dell'antigene HBeAg.

Donne gravide HBsAg positive e HBeAg/DNA negative trasmettono la malattia al 20% dei figli, mentre quelle positive per HBsAg e HBeAg/DNA a più del 90% dei neonati. Come fa una donna gravida a sapere di avere l'epatite B? innanzitutto è affetta da ittero e inoltre presenta gli anticorpi di superficie (prima analisi che viene prescritta dal medico è la ricerca degli anticorpi di superficie, se questo risulta positivo allora verranno prescritti altri esami). I neonati infetti devono venire prima immunizzati passivamente con immunoglobuline anti-HBs e poi vaccinati (guarigione nell'85%).

EPATITE D: è un virus ad RNA incompleto, è un parassita perché attacca i soggetti con l'epatite di tipo B, è importante quindi nelle co-infezioni. Se si viene a contatto contemporaneamente con il virus dell'epatite B e dell'epatite D (situazione molto rara) allora nel 90% dei casi si avrà la guarigione con acquisizione di immunità. Se invece un soggetto con epatite B viene a contatto con un soggetto con epatite D, allora si ha una superinfezione e la guarigione si ha solo nel 10-15% dei casi. L'antigene delta è espresso nel nucleo degli epatociti e solo occasionalmente nel siero, ove sono presenti anticorpi anti-HDV che compaiono 30-40 giorni dopo l'inizio della malattia.