

## **Fisiopatologia d'organo #1 IL FEGATO**

*Prof: Ruscica Massimiliano – 29.09.2021 – Autore: Alessandro Serena – Reviewer: Garofano Giulia*

---

### **INFORMAZIONI GENERALI**

Gli appelli saranno 7 all'anno, in particolare 2 a febbraio, 1 a giugno, 2 a luglio, 1 a settembre e 1 ad aprile, con la possibilità di aggiungere un preappello a gennaio solo per gli studenti iscritti quest'anno.

L'esame dura massimo 15 min e vengono fatte 2-3 domande; se non si sa la prima, l'esame non sarà superato. Ci sono dei libri consigliati ma non per forza necessari, bastano anche appunti e slides.

Importante è la conoscenza dell'anatomia, piccoli riferimenti possono essere richiesti all'esame in quanto necessari per la comprensione degli argomenti. È consigliato a chi non l'ha già studiata in triennale, di colmare le lacune di anatomia almeno per quanto riguarda gli organi affrontati in questo corso.

Le registrazioni verranno effettuate e per adesso caricate su teams.

In caso di incomprensioni il professore dà disponibilità a fornire ulteriori spiegazioni anche in videochiamata.

Alcune lezioni saranno effettuate da esperti esterni ma verranno comunque chieste all'esame: una sarà effettuata da una dottoressa del policlinico, una sull'infarto ed elettrocardiogramma sarà effettuata da un medico cardiologo del policlinico, infine una sul diabete.

Il programma è quello dell'anno scorso ma verrà rimosso il microbioma.

Le lezioni durano 1 ora e 30 e iniziano alle 8:45.

### **IL FEGATO**

Il fegato è l'organo più pesante del nostro organismo ed è importante per le funzioni essenziali da esso svolte:

1. La detossificazione/metabolizzazione di farmaci
2. La produzione di albumina (la proteina più abbondante nell'organismo)
3. La produzione di fattori di coagulazione; per esempio, soggetti con fegato cirrotico o con tumore epatico vanno incontro a diatesi emorragiche ovvero non avviene correttamente la coagulazione del sangue con conseguenti emorragie.

Ciò avviene perché non vengono prodotti fattori correlati alla vitamina K, importanti per la coagulazione

4. Il metabolismo della bilirubina: chi ha l'epatite appare di colore giallo per eccesso di bilirubina che si accumula nella sclera degli occhi, nella pelle e nelle urine; infatti, questi soggetti possono presentare delle urine scure.
5. Il metabolismo degli ormoni: soggetti con problemi di funzionalità epatica possono andare incontro a ginecomastia, cioè l'eccesso di estrogeni nei soggetti di sesso maschile che porta alla formazione delle mammelle (si parla di iperestrogenismo);
6. La gluconeogenesi.

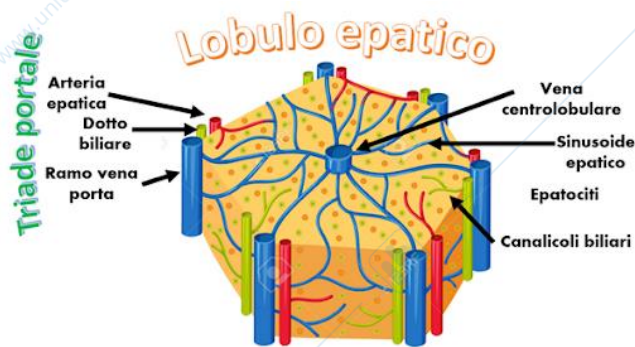
Al giorno d'oggi i trapianti di fegato sono così richiesti che anche i fegati grassi possono essere donati. In seguito, i trapiantati dato che non hanno potuto mangiare prima, possono diventare diabetici a causa dell'eccessiva assunzione di cibo.

Anche l'eccessivo consumo di alcol è deleterio per il fegato: gli alcolisti hanno il fegato grasso anche se non mangiano tanto perché l'alcol è precursore dei trigliceridi (triacilglicerolo).

In caso di patologie a carico del fegato può esserci anche accumulo di metaboliti neurotossici e di urea.

Essendo il fegato così importante ci sono delle forme di protezione per questo organo. Un esempio è dato dall'infarto, ossia il blocco di un vaso con conseguente non arrivo di sangue e nutrimento: dato che il fegato riceve sangue arterioso sia dall'arteria epatica (ricco di ossigeno) che dalla vena porta proveniente dall'intestino (sangue povero d'ossigeno e ricco di nutrimento), nel caso ci sia un infarto a causa di uno dei due vasi, ci sarà comunque l'altro a portare sangue e ossigeno evitando così l'ischemia. L'infarto del fegato è quindi un evento molto raro. Il duplice apporto ematico del fegato costituisce il 25% circa della gittata cardiaca.

Importante da sottolineare è la differenza tra ipossia ed ischemia. L'ipossia si ha quando c'è una diminuzione dell'apporto di ossigeno, mentre l'ischemia quando c'è un mancato e completo apporto di ossigeno e conseguente necrosi dell'organo in questione (morte cellulare e successivo rilascio degli enzimi contenuti nelle cellule necrotiche).



Il fegato ha un lobo destro e uno sinistro, separati dal legamento falciforme; quest'ultimo lega il fegato al diaframma e alla parete addominale anteriore. Nel fegato i lobi sono suddivisi in lobuli esagonali, l'unità anatomico-funzionale del fegato, ai cui angoli è presente la triade portale. La triade portale è costituita da

vena porta, arteria epatica e dotto biliare: le prime due sfociano nella vena centro lobulare, il dotto biliare no.

Nel caso di infiammazione del parenchima epatico, la struttura dell'epatocita viene alterata/compressa e il contenuto del dotto biliare può in certi casi fuoriuscire e arrivare alla vena centro lobulare (invece che andare tutto nella cistifellea) e poi in circolo dove verrà filtrata dai reni dando urine scure a causa dell'alta bilirubinemia. In caso di epatite l'iperbilirubinemia è di tipo misto (sia ittero che urine scure e feci chiare).

Il sangue proveniente dall'arteria epatica e dalle vene portali si mescola nei sinusoidi (capillari epatici) per andare poi a raccogliersi nella vena centrolobulare. La direzione del flusso sanguigno è centripeta e opposta a quella del flusso biliare.

Il sistema portale epatico è connesso al circolo sistemico attraverso anastomosi che lo collegano indirettamente alla vena cava inferiore. Le anastomosi sono collegamenti indiretti di vasi sanguigni. Solitamente il sangue va dall'intestino al fegato con la vena porta, poi va alle vene centrolobulari, alla vena cava inferiore e dunque al cuore.

I soggetti con epatite possono presentare l'apertura di questi canali anastomotici. Il parenchima non è regolare, il sangue non passa fluidamente e dunque i vasi rischiano di rompersi: per evitare la rottura di vasi importanti, l'organismo porta l'apertura dei canali anastomotici, tra cui le varici esofagee, le emorroidi e il plesso corroideale.

La maggior parte degli alcolisti muore di diatesi emorragica poiché si rompono le varici esofagee. A livello dell'esofago sono presenti, infatti, questi canali anastomotici che dovrebbero aprirsi solo in caso di emergenza, ma a causa dell'elevata pressione si rompono. (i canali anastomotici sono delle vie di fuga).

I metaboliti della digestione vengono assorbiti dai capillari che drenano nella vena porta.

Fisiopatologia d'organo #1 lezione – Prof. Ruscica Massimiliano – Argomento: Il fegato

I sinusoidi sono capillari altamente fenestrati che permettono una facile diffusione del plasma nello spazio sottostante, lo spazio di Disse. Questo permette al sangue, ai nutrienti e ai componenti del sangue di muoversi in modo fluido, senza avere ostacoli. Tuttavia, nel caso di una infiammazione del parenchima lo spazio tra i sinusoidi non c'è. Nello spazio di Disse sono presenti le cellule stellate, o cellule di Ito, che hanno un ruolo nell'accumulo e nel metabolismo della vitamina A. Sono presenti anche le cellule di Kupfer che hanno funzione di fagocita.

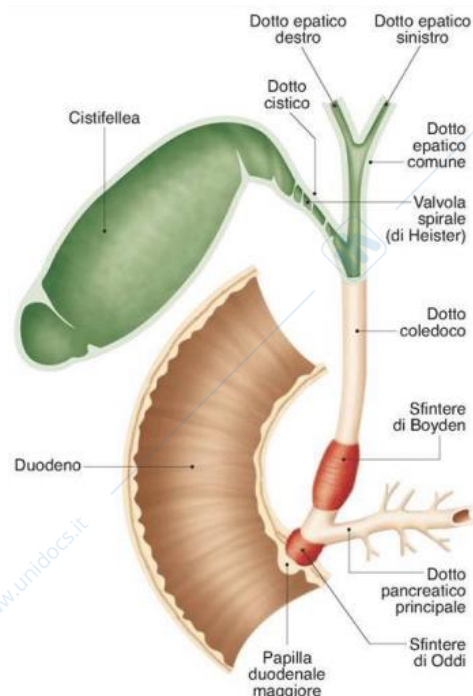
Il fegato è situato al crocevia tra l'apparato digerente e il circolo sistemico ed è fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi metabolica. Le sue funzioni, come detto precedentemente, comprendono il metabolismo degli aminoacidi, dei carboidrati, dei lipidi e delle vitamine di origine alimentare; la sintesi delle proteine plasmatiche; la detossificazione e l'escrezione biliare dei prodotti finali del metabolismo degli xenobiotici. Proprio per questo il fegato è soggetto a malattie di natura metabolica, tossica, infettiva e circolatoria.

I canalicoli biliari drenano la bile dal fegato, dove è prodotta, immettendola nei dotti biliari che la portano nella cistifellea, in cui è immagazzinata prima di andare nel duodeno tramite coledoco per la digestione post pasto. I dotti biliari sono rivestiti da tipiche cellule epiteliali colonnari, i colangiociti.

Tra le patologie più diffuse della cistifellea ci sono i calcoli biliari. I calcoli biliari possono essere dati da un eccesso di colesterolo o da polimorfismi che portano ad accumulo di colesterolo. Essi, andando a ostruire il dotto cistico, possono essere causa di forti dolori.

Il fegato secerne e produce diverse lipoproteine. Le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL, very low density lipoprotein) sono prodotte nel fegato; esse, insieme ai chilomicroni, trasportano la maggior parte dei trigliceridi e il colesterolo. Le VLDL trasportano anche il colesterolo poiché durante la via di processamento vengono trasformate in IDL (intermediate density lipoprotein) e quest'ultime LDL (low density lipoprotein).

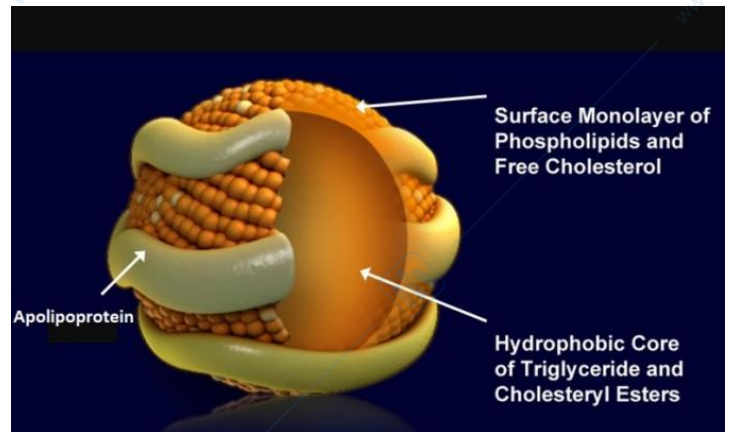
Le lipoproteine sono importanti negli eventi cardiovascolari e sono uno dei fenomeni principali (trigger) dell'aterosclerosi, insieme all'infiammazione e all'ipertensione (fumo di sigaretta).



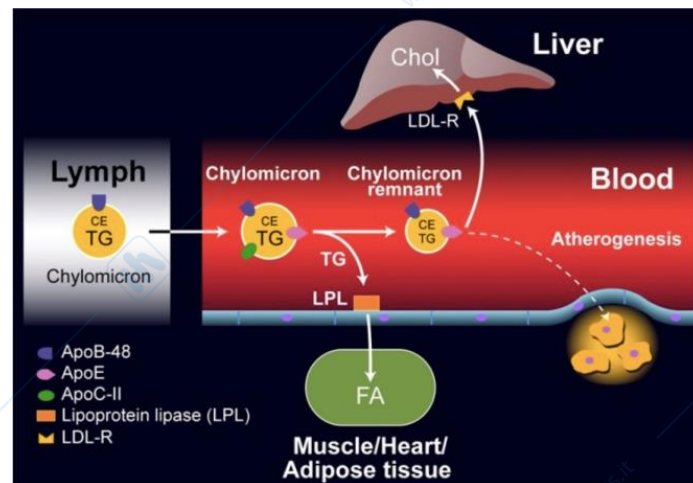
*Fisiopatologia d'organo #1 lezione – Prof. Ruscica Massimiliano – Argomento: Il fegato*

Le lipoproteine hanno una parte proteica chiamata Apo (apolipoproteine) che permette loro di circolare e di fare legami con vari recettori (binding). Per esempio, chi ha mutazioni nella ApoA ha l'LDL che non riesce legarsi al recettore e dunque si ha ipercolesterolemia familiare.

Il core nelle lipoproteine è idrofobico e costituito da colesterolo esterificato (colesteril estere), così da non essere tossico per la cellula e rimanere all'interno di essa.



L'esterificazione del colesterolo è protettiva per la cellula perché altrimenti l'eccesso di colesterolo sarebbe tossico.



- Chilomicroni: più grandi e meno densi, sono i primi a formarsi nell'intestino dopo il pasto. Nella figura sopra si può vedere come il chilomicrone sia più ricco in trigliceridi che in colesterolo esterificato. Il chilomicrone viene processato dalle lipasi endoteliali che liberano i triglicerici. I triglicerici vengono poi trasformati in acidi grassi che vanno e danno nutrimento ai muscoli, al cuore e al tessuto adiposo. Ciò che rimane del chilomicrone è il chilomicrone remnant, che va al fegato.
- VLDL: densità bassa e grande volume. Le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) sono prodotte dal fegato e trasportano ai tessuti i grassi di sintesi epatica (grassi endogeni), soprattutto durante le ore di digiuno, quando i chilomicroni sono assenti dal plasma.
- IDL, intermediate density lipoprotein
- LDL: Le LDL (lipoproteine a bassa densità) derivano dalle VLDL, per progressivo impoverimento del loro contenuto in trigliceridi. Sono cariche di colesterolo che trasportano e distribuiscono ai tessuti periferici.

- HDL: densità maggiore e diametro minore (il loro nome deriva dal fatto che sono quelle con più proteine sulla superficie). Le HDL (high density lipoprotein) sono secrete nel sangue da fegato e intestino. Sono quindi deputate al trasporto del colesterolo dai tessuti periferici al fegato (attuano il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo).

Le diverse lipoproteine possono essere separate per ultracentrifugazione.

Il colesterolo va dal fegato alla bile per essere eliminato. A partire dal colesterolo, il fegato sintetizza poi acidi biliari primari e sali biliari che sono importanti nel riassorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili nell'intestino tenue.

La bile svolge un ruolo essenziale per l'adeguata digestione dei lipidi introdotti con l'alimentazione; tampona inoltre l'acidità del chimo, stimola la peristalsi intestinale ed esercita un'azione antisettica nei confronti della flora batterica, inibendo i fenomeni putrefattivi.

L'ittero è un processo che può essere considerato patologico al 90%, tranne nei neonati in cui è fisiologico, ed è causato da ritenzione biliare. La biliosintesi è un processo complesso che può essere facilmente compromesso nelle epatopatie, poiché il contenuto di bile nella cistifellea è un equilibrio tra solubilizzanti e colesterolo. Quando manca questo equilibrio c'è la produzione di calcoli.

La sintesi della bile ha una duplice funzione:

- la bile è la principale via di escrezione della bilirubina e del colesterolo;
- i sali biliari emulsionano i grassi alimentari presenti nel lume intestinale.

L'ittero, cioè la colorazione giallastra della cute e delle sclere, si manifesta quando la ritenzione sistemica di bilirubina causa un'iperbilirubinemia superiore ai 2 mg/dL (normale <1,2 mg/dl). La colorazione giallastra si manifesta sia nella cute che nella sclera perché c'è un accumulo di bilirubina liposolubile (non idrosolubile) per cui questa passa per diffusione.

Nei bambini è patologica se > 20 mg/dl, altrimenti è fisiologica. Quando patologica il bambino nasce con un quoziente intellettivo ridotto poiché la bilirubina attraversa la barriera ematoencefalica, ancora non ben formata.

La colestasi, invece, è la ritenzione sistemica non solo di bilirubina ma anche di altri soluti normalmente escreti nella bile (specie sali biliari e colesterolo).

## METABOLISMO DELLA BILIRUBINA

La bilirubina è il prodotto terminale della degradazione dell'eme di eritrociti senescenti. La sua produzione quotidiana deriva principalmente dalla degradazione degli eritrociti senescenti nella milza (emocateresi). Nella milza viene quindi liberato il gruppo eme che poi viene ossidato dai macrofagi in biliverdina, dall'eme-ossigenasi, e poi ridotta dalla biliverdina riduttasi in bilirubina. Dopo di che la bilirubina è rilasciata in circolo dove si lega all'albumina (liposolubile).



Una persona anemica (anemia macrocitica o falciforme) avrà un'alta bilirubina perché muoiono precocemente molti eritrociti. L'emivita di un eritrocita è di circa 120 giorni.

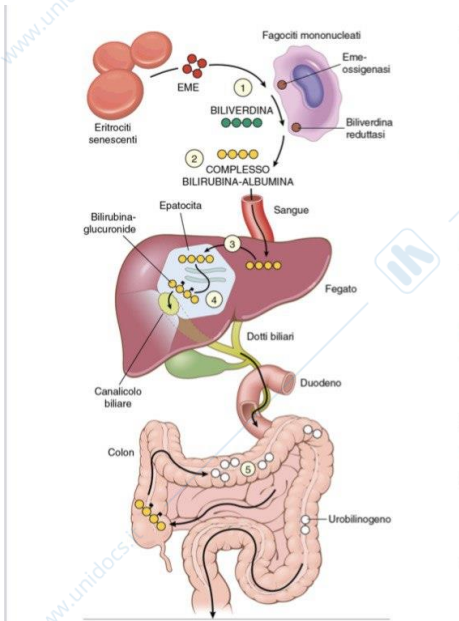
A causa della sua liposolubilità e del legame con l'albumina, la bilirubina plasmatica non coniugata (liposolubile) non viene escreta con le urine, ma viene attivamente captata (ossia staccata dall'albumina perché se non è liposolubile può uscire) dagli epatociti che tramite proteine di trasporto la internalizzano nel citoplasma, ove viene legata da proteine (ligandine) che ne impediscono la ridiffusione all'esterno dell'epatocita e ne facilitano il trasporto al reticolo endoplasmatico. Poi nel RE si lega all'acido glucuronico (2 molecole) idrosolubile e così la bilirubina diventa coniugata e idrosolubile. In seguito, va nel canalicolo biliare, al dotto biliare che la porta nella cistifellea e viene rilasciata col contenuto biliare. Nell'intestino viene deconiugata e diventa idrosolubile, per cui va poi in circolo e ai reni.

Qualsiasi mutazione un soggetto abbia, ad esempio, a livello del processo di glucuronazione o di coniugazione o di escrezione porta a una sintomatologia di iperbilirubinemia. Questo perché se la bilirubina non viene coniugata si avrà un eccesso di bilirubina liposolubile (non coniugata).

L'ittero è fisiologico nei neonati, si parla anche di ittero da latte materno: ciò avviene perché il latte materno va ad inibire l'enzima che permette la coniugazione della bilirubina con l'acido glucuronico. Per trattare l'ittero neonatale basta esporre il bambino alla luce per cui avviene un'inversione stereotipica e la bilirubina viene coniugata (da liposolubile diventa idrosolubile).

Un bambino può sviluppare ittero fisiologico anche perché l'enzima che coniuga l'acido glucuronico non è ben sviluppato; inoltre, il neonato ha un'alta emocateresi, e dunque ha un eccesso di gruppo eme, ma non ha abbastanza enzimi per coniugare tutta la bilirubina.

Fisiopatologia d'organo #1 lezione – Prof. Ruscica Massimiliano – Argomento: Il fegato



Nella figura qui a destra si può notare come i dotti biliari arrivino nel duodeno. Nell'intestino è presente, inoltre, la flora batterica che ha una attività deconiugante. Ma dato che il neonato non ha la flora batterica ben sviluppata (e dunque gli enzimi per la deconiugazione) avrà un eccesso di bilirubina liposolubile e dunque manifesterà l'ittero.

Per azione delle  $\beta$ -glucuronidasi intestinali (batteriche) l'acido glucuronico viene staccato da alcune molecole e la bilirubina viene trasformata in urobilinogeno: l'urobilinogeno e la stercolbilina vengono eliminati con le feci (che acquistano così il loro colore). Una parte di bilirubina idrosolubile va invece in circolo. Circa il 20% dell'urobilinogeno è assorbito a livello dell'ileo, nel colon, e ritorna al fegato per essere escreto nuovamente nella bile.

Se una parte di bilirubina, a causa di una patologia, va nelle urine perché non viene deconiugata (dunque è in eccesso la forma idrosolubile) si avranno urine scure e feci chiare per assenza di bilirubina in esse (si parla di feci alcoliche).

La bilirubina coniugata e idrosolubile può essere immessa nel torrente biliare, ove non è presente l'albumina che possa agire da agente solubilizzante. Una volta coniugata nei soggetti che hanno un deficit nei canalicoli di escrezione si ha lo stesso l'iperbilirubinemia perché non viene immessa nel torrente circolatorio. L'escrezione della bilirubina è un processo che richiede energia e avviene ad opera delle MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2).

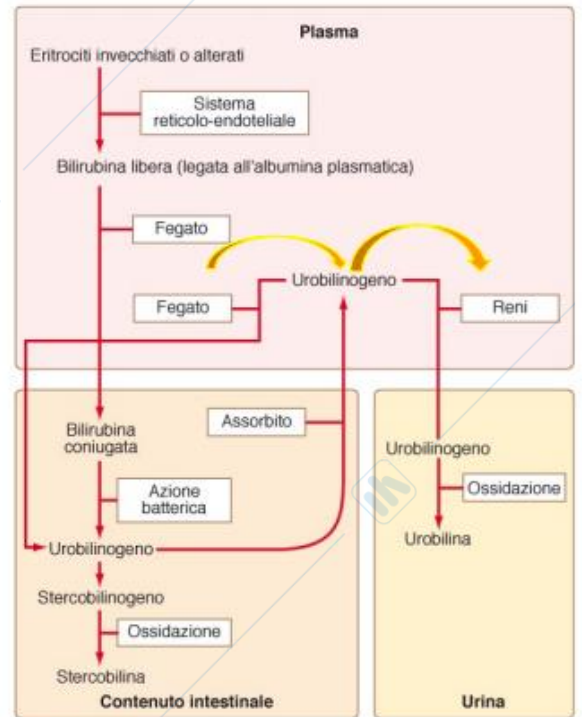
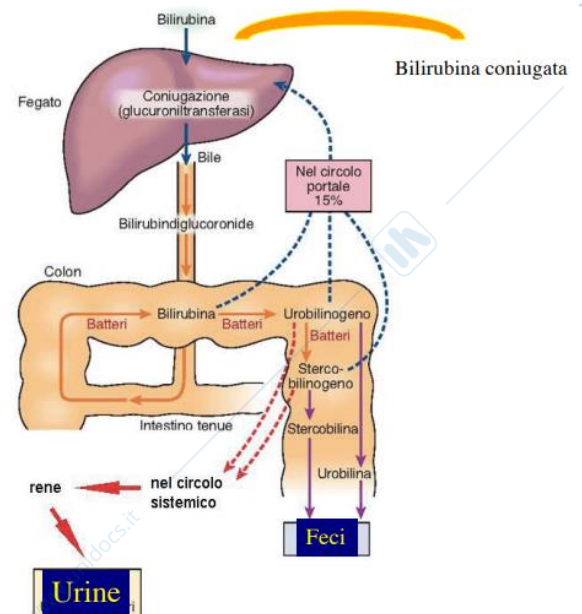


FIGURA 14-3 ► Formazione ed escrezione della bilirubina.



Un aumento di bilirubina coniugata in circolazione è dovuto anche all'incapacità del fegato di secernere il composto nei canalicoli o all'ostruzione dei dotti biliari. In questo caso il pigmento raggiunge il sangue dei sinusoidi e di qui la circolazione sistemica e poi i reni da cui è filtrata. Dato che il pigmento è idrosolubile si ritroverà anche nelle urine che saranno scure.]

La bilirubina coniugata è solubile in acqua e passa facilmente nell'ultrafiltrato da cui però viene riassorbita a livello tubulare; di conseguenza questa forma non è normalmente presente nell'urina a meno che sia appunto in eccesso.

L'assenza di pigmento a livello intestinale (in quanto se non è deconiugata non è trasformata in urobilinogeno nell'intestino) determina la comparsa di feci chiare (o cretacee).

Invece se ci sono problemi di coniugazione si ha eccesso di bilirubina liposolubile e si ha ittero in quanto per diffusione la bilirubina in eccesso va alla pelle e sclera, mentre non può andare nelle urine se non è idrosolubile.

La bilirubina non coniugata è così fortemente legata all'albumina che nel plasma non è presente in forma libera: quindi, in condizioni normali, non passa nelle urine. Avendo, inoltre, alta affinità per i lipidi di membrana, un suo aumento causa anche alterazioni della funzionalità delle membrane cellulari, soprattutto del sistema nervoso.

## **CASI DI IPERBILIRUBINEMIA**

### **Le epatiti**

L'epatite è un'inflammazione del parenchima epatico. In questo caso si ha un eccesso di bilirubina (iperbilirubinemia) di tipo misto ovvero sia di bilirubina non coniugata (legata all'albumina) che di quella coniugata. Se il parenchima epatico è infiammato gli epatociti funzionano solo in parte, non al 100%, e quindi non tutte le molecole di bilirubina che entrano saranno coniugate all'acido glucuronico; dunque, ci sarà un eccesso di bilirubina non coniugata che darà ittero. Le altre molecole di bilirubina coniugate non possono essere escrete in modo normale e, invece che andare tutte nella cistifellea, alcune andranno alla vena centrolobulare, quindi, in circolo e ai reni dando urine scure e feci chiare.

### **Anemia emolitica, falciforme ecc**

Si ha un eccesso di bilirubina non coniugata per la morte di eccessivi eritrociti.

### **Difetto degli epatociti o problemi dovuti a farmaci:**

si ha una ridotta captazione epatica ed eccesso di bilirubina non coniugata

**Ittero o patologie genetiche:**

Alterata coniugazione e dunque eccesso di bilirubina non coniugata liposolubile e ittero.

**CLASSIFICAZIONE DEGLI ITTERI**

Nelle analisi del sangue è possibile trovare la bilirubina coniugata e quella totale e viene calcolata con la seguente formula: (Bilirubina coniugata/bilirubina totale) X100.

Quando la frazione coniugata è <20% del totale si ha una iperbilirubinemia prevalentemente non coniugata. Si ha un ittero misto quando la frazione coniugata è il 20-50% del totale. Si parla, invece, di iperbilirubinemia prevalentemente coniugata quando la frazione coniugata è > 50% del totale.

Circa il 70% della bilirubina è prodotto dai macrofagi nella milza, nel fegato e nel midollo osseo in seguito alla distruzione dei globuli rossi senescenti. Il rimanente 30% deriva dal metabolismo di altre proteine contenenti il gruppo eme (mioglobina) e dalla distruzione dei precursori midollari dei globuli rossi (eritropoiesi inefficace): anemie da carenza di vitamina B12.

**SINDROMI DA IPERBILIRUBINEMIA NON CONIUGATA**

Esempi di sindromi di iperbilirubinemia non coniugata sono:

- **La Sindrome di Crigler-Najjar:** si ha una assenza totale o parziale della UDP-glucuroniltransferasi (mutazione del gene). Può dare chernittero (ossia con concentrazioni di 20 mg/dl).
- **La Sindrome di Gilbert:** si ha una ridotta espressione di UDP-glucuroniltransferasi (due nucleotidi in più nel promotore). In aggiunta vi può essere una diminuita captazione della bilirubina e un'aumentata emolisi.
- Nel neonato le cause possono essere dovute a: ittero fisiologico; ittero da incompatibilità materno-fetale (madre Rh – e feto Rh+); ittero da latte; ittero da ipotiroidismo, poiché diminuisce l'attività dell'UDP-glucuroniltrasferasi.