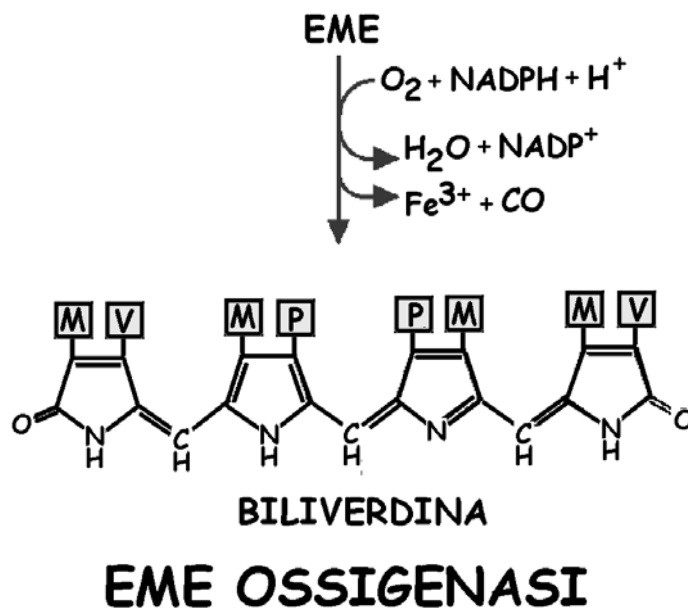
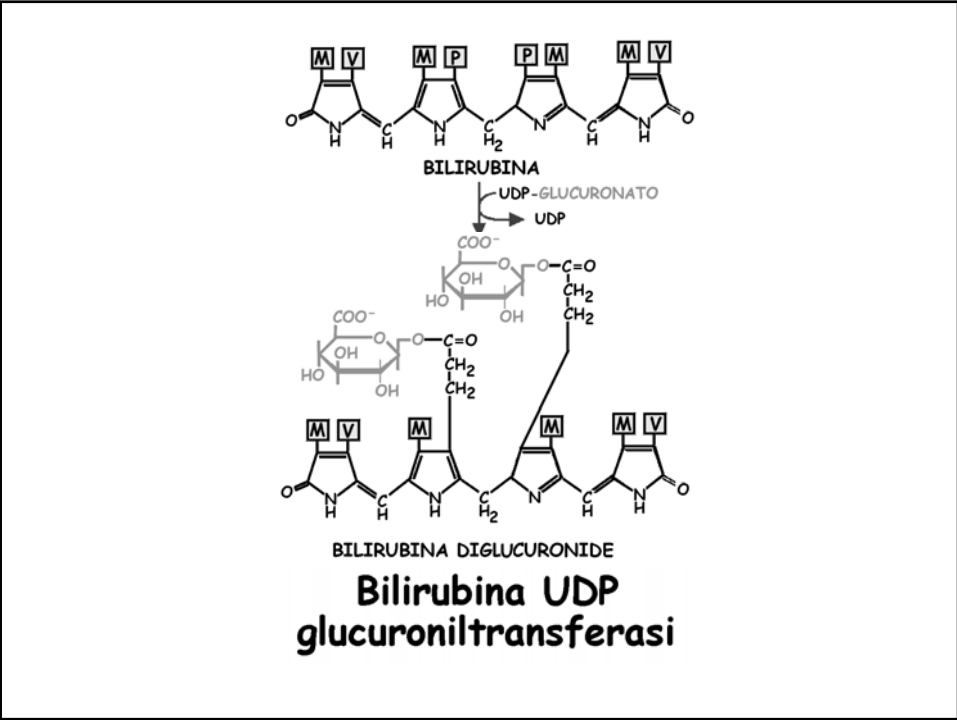
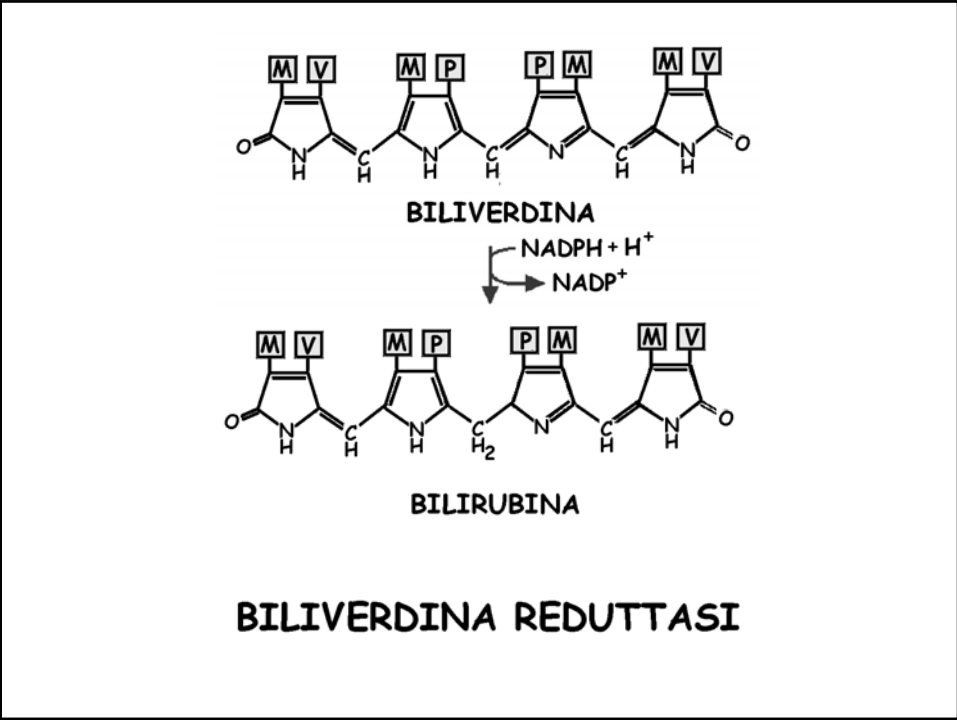
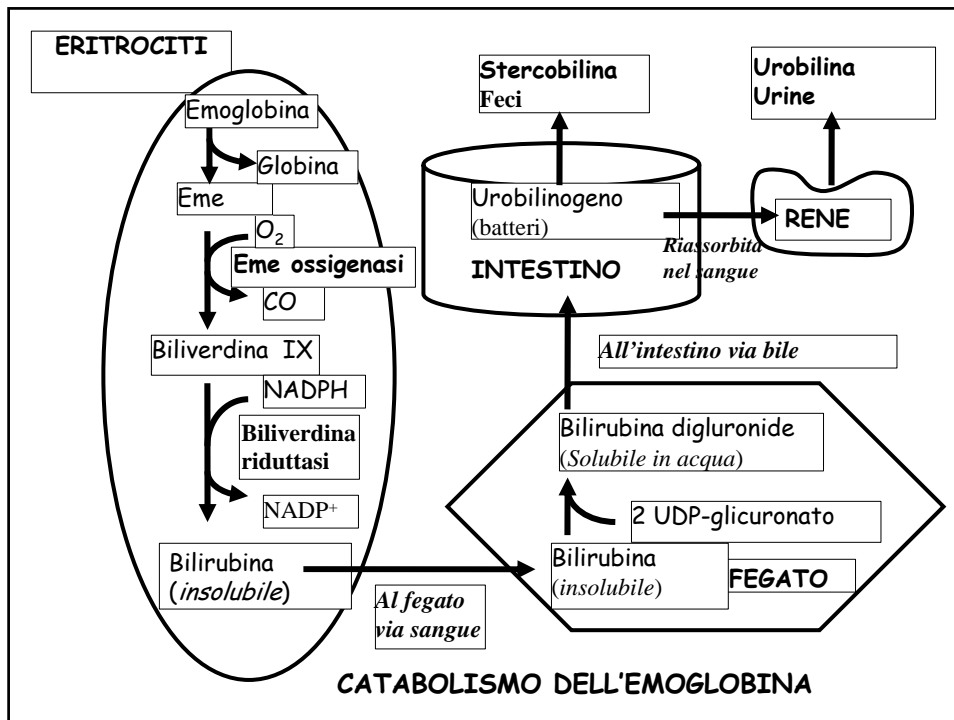


METABOLISMO DELL'EME 2. CATABOLISMO ED ITTERO







CATABOLISMO DELL'EME

In condizioni fisiologiche, nell'uomo adulto, 1-2 x 100.000.000 di globuli rossi vengono distrutti per ora.

Questo valore corrisponde a circa 6 grammi di emoglobina al giorno per un uomo di 70 Kg.

**1 grammo di emoglobina corrisponde
a 35 mg di bilirubina**

**Pertanto si producono circa 250
- 350 mg di bilirubina al giorno**

IPERBILIRUBINEMIA

**Quando la bilirubina eccede 1mg/dl
di siero si parla di iperbilirubinemia**

Può essere dovuta a:

Iperproduzione (rispetto alle capacità del fegato)

**Incapacità del fegato a coniugarla o
a secernerla nella bile**

Ostruzione delle vie biliari

Informazioni utili sul tipo di causa vengono dal tipo di bilirubina presente nel siero.

**Test di Van den Bergh
(test con il diazo reagente di Ehrlich)**

**Bilirubina diretta = Bilirubina coniugata
Bilirubina indiretta = Bilirubina non coniugata**

**PERTANTO SI POSSONO
DISTINGUERE**

Iperbilirubinemie Non Coniugate

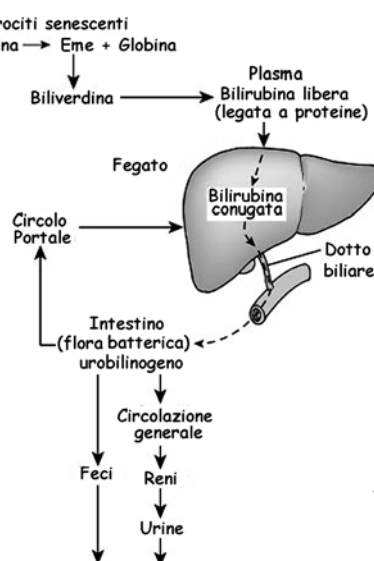
Iperbilirubinemie Coniugate

Ittero

- Colore giallo della cute & sclera dovuto ad un eccesso di bilirubina sierica. $> 40 \mu\text{mol/l}$, (3mg/dl).
- Non necessariamente legato a malattia epatica.
- Coniugato e non-coniugato.
- Ostruttivo e non ostruttivo.
- Pre-epatico, epatico e post-epatico.

Metabolismo della bilirubina e Ittero

- Eritrociti
 - Eritropoiesi
 - Emolisi
- Fegato
 - Incorporazione
 - Coniugazione
 - Secrezione
- Vie biliari
 - Ostruzioni



Ittero



Ittero

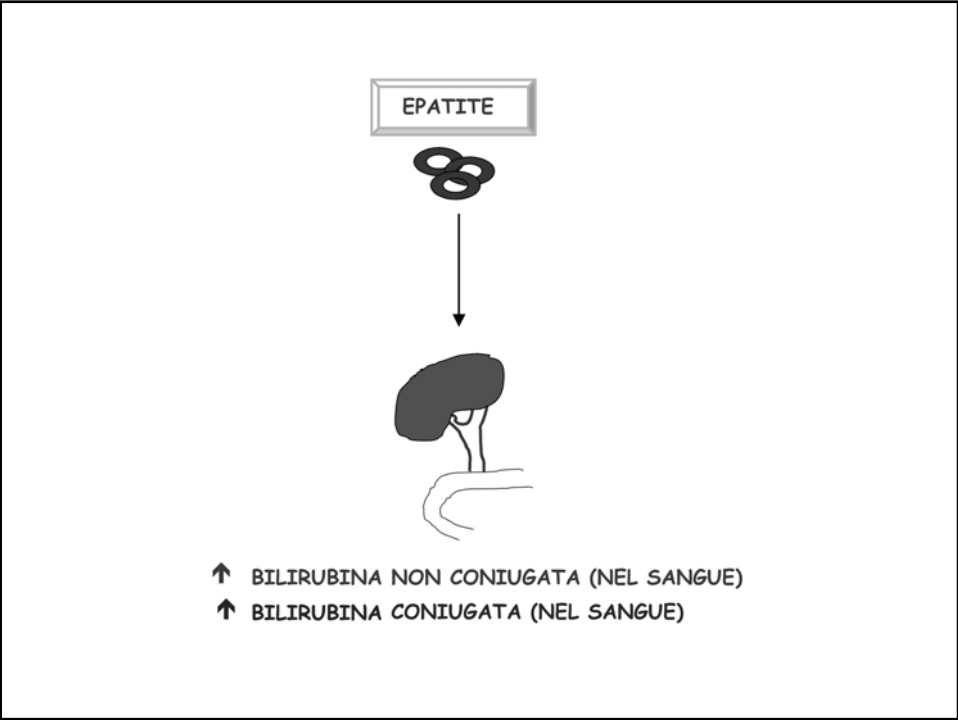


Ittero

- Pre epatico - Emolitico
 - Bil Indiretta/non coniugata, urine chiare.
- Ittero epatocellulare - virale
 - Danni al fegato - Bil non coniugata
 - Ostruzione canalicolare - Bil /coniugata
- Post epatico (ostruttivo) - Calcoli, tumori
 - Bil Diretta/coniugata, urine fortemente colorate.

Ittero emolitico

- il fegato può metabolizzare 3000 mg bilirubina/giorno normalmente tale valore è 300 mg bilirubina/giorno
- una massiccia emolisi determina una produzione di bilirubina superiore a quella che può essere coniugata
- la bilirubina è escreta nelle urine, l' urobilinogeno si accumula nelle urine e nel sangue
- aumenta la bilirubina non coniugata



Ittero ostruttivo

- Ostruzione delle vie biliari
 - Tumore o calcoli biliari
 - Dolori gastro-intestinali, nausea
 - Può portare a danni epatici e ad accumulo di bilirubina non coniugata



ITTERO NEONATALE

I neonati prematuri spesso accumulano bilirubina in seguito al ritardo dell'espressione di bilirubina glicuroniltransferasi

- Massima espressione (liveli adulti) a circa 4 settimane
- L'eccesso di bilirubina può causare encefalopatia tossica
- Il trattamento con luce fluorescente blu
 - converte la bilirubina in composti più polari
 - possono essere escreti nella bile senza coniugazione



Figure 21.13
Phototherapy in neonatal jaundice.
Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

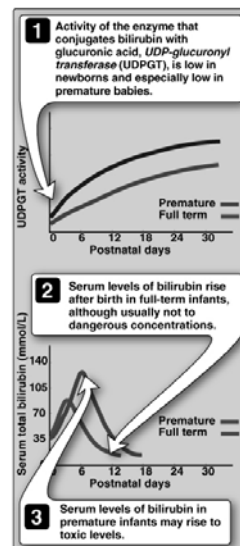


Figure 21.12
Neonatal jaundice.

Copyright © 2005 Lippincott Williams & Wilkins

Principali malattie ereditarie del metabolismo della bilirubina

- **SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR DI TIPO ITTERO NONEMOLITICO CONGENITO**
- **SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR DI TIPO II**
- **MALATTIA DI GILBERT**
- **ITTERO CRONICO IDIOPATICO (SINDROME DI DUBIN-JOHNSON)**

SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR DI TIPO I ITTERO NONEMOLITICO CONGENITO

Rara malattia autosomica recessiva dovuta ad un difetto primario della coniugazione della bilirubina. E' dovuta all'assenza della UDP-glucuroniltransferasi nel tessuto epatico. E' in genere fatale entro i primi 15 mesi. La bilirubina sierica è superiore a 20 mg/dL. Bilirubina non coniugata.

SINDROME DI CRIGLER-NAJJAR DI TIPO II

Questa rara patologia ereditaria è una forma più lieve della precedente.

La bilirubina non supera i 20 mg/dL di siero.

Tutta la bilirubina non è coniugata.

La bile contiene bilirubina monoglicuronide lasciando ipotizzare che il difetto riguarda la UDP-glucuroniltransferasi che catalizza l'aggiunta della seconda molecola di glicuronato

MALATTIA DI GILBERT

La malattia di Gilbert comprende un gruppo eterogeneo di patologie, molte delle quali sono dovute ad emolisi compensata associata con iperbilirubinemia non coniugata.

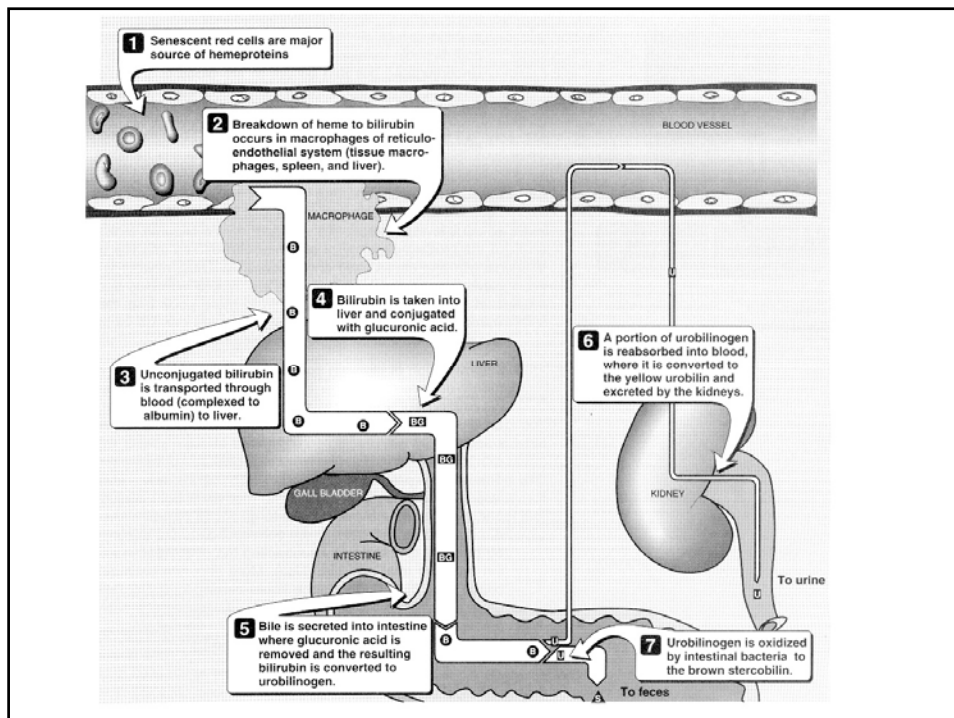
E' presente una diminuita captazione epatica della bilirubina sierica ed una diminuita attività della UDP-glucuroniltransferasi epatica.

La patologia è trasmessa con un meccanismo autosomico dominante.

ITTERO CRONICO IDIOPATICO (SINDROME DI DUBIN-JOHNSON)

Disordine autosomico recessivo è caratterizzato da iperbilirubinemia coniugata. E' legato ad una alterata escrezione della bilirubina coniugata nella bile.

Inoltre il difetto secretorio interessa anche altri composti tra cui gli estrogeni coniugati.



REGOLAZIONE COORDINATA DELLA SINTESI DELL'EME E DELLA GLOBINA:

⚡ Eme:

- **Inibisce l'attività della δ -ALA sintetasi preesistente**
 - Diminuisce il trasporto dell' δ -ALA sintasi dal citoplasma ai mitocondri dopo la sintesi dell'enzima.
 - Reprime la produzione di δ -ALA sintetasi regolando la trascrizione genica.
 - Stimola la sintesi di globina per assicurarsi che i livelli di eme libero rimangano a scarsa concentrazione.

L'inibizione della sintesi e la stimolazione della sintesi della globina sono gli aspetti più importanti aspetti nel bilancio della produzione di emoglobina.

Quali sono le cause dell'ittero?

1- Aumentata produzione di bilirubina per emolisi o malattie ematiche

- Aumento della bilirubina indiretta ematica
- Definito ittero pre-epatico
- Feci normali.

2- Alterata incorporazione o coniugazione di bilirubina

- Porta ad iperbilirubinemia non coniugata non emolitica
- Aumenta la bilirubina indiretta.
- Feci di colorito grigio.
- Dovuta a danno epatico o ad altre malattie.

Quali sono le cause dell'ittero?

3- Colestasi = Problemi con il flusso della bile.

A Colestasi intraepatica : bilirubinemia iperconiugata

- **Aumento della bilirubina diretta ed indiretta**
- **Secondaria a danno o malattie epatiche : cirrosi, epatite**
- **Si può anche avere in gravidanza**

B Colestasi extraepatica:

- **Blocco del trasporto di bilirubina nel tratto biliare**
- **Aumento della bilirubina diretta.**
- **Il colore delle feci è grigio**
- **Secondaria a tumori o calcoli biliari**