

Gli Itteri

Marco Romano, MD

Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale –
Gastroenterologia
Cell: 3356768097
Tel: 0815666714
E-mail: marco.romano@unina2.it

Ittero

Colorito giallo della cute, sclere
membrane mucose che deriva da una
aumentata concentrazione della
bilirubina sierica.

Come si Valuta?

Ispezionando le sclere alla luce naturale. In
persone di colore ispezionando le
membrane mucose sub-linguali.

Raramente apprezzabile se bilirubina <2.5
mg/dl.

Metabolismo della Bilirubina

- Prodotto terminale della degradazione metabolica dell'eme. 70-90% della bilirubina circolante deriva dalla degradazione dell'eme di eritrociti "vecchi" o danneggiati. Altre fonti: emoglobina derivante da eritropoiesi inefficace e turnover di emoproteine non emoglobiniche presenti nelle cellule del corpo

Degradazione Emoglobina

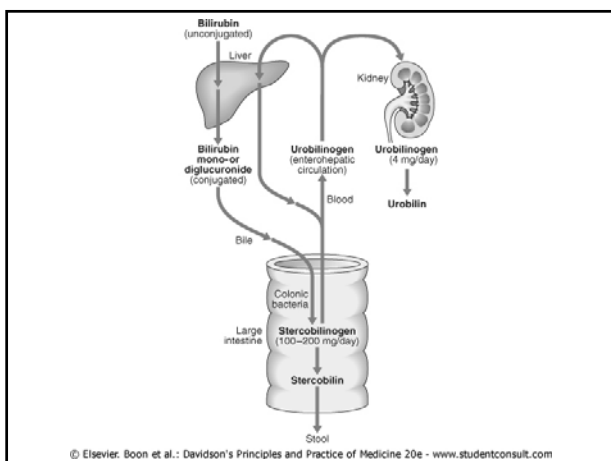
- **Eme convertito in biliverdina** dalla eme ossigenasi (enzima microsomiale)
- **Biliverdina convertita a bilirubina** da biliverdina reductasi (enzima citosolico)

Il catabolismo della emoglobina derivata dagli eritrociti si verifica nei macrofagi della milza, fegato e midollo osseo quello della emoglobina libera prevalentemente negli epatociti

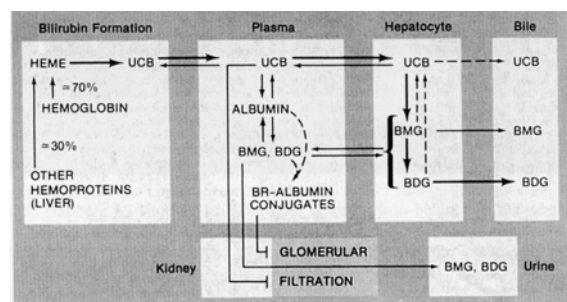
Metabolismo Bilirubina

- Bilirubina (idrofobica e tossica) circola nel plasma legata alla albumina;
- Uptake a livello membrana sinusoidale (basolaterale) degli epatociti mediante meccanismo carrier mediato;
- Proteine di legame citosoliche (ligandine) portano la bilirubina al reticolo endoplasmico dove viene coniugata con acido glicuronico uridin-difosfato (UDP) dall'enzima UDP glicuronil transferasi (UGT) con formazione di bilirubina mono (BMG) e di (BDG) glicuronide; questo processo rende la bilirubina idrosolubile e quindi pronta per la escrezione nella bile
- BDG e BMG viene diretta verso la membrana apicale canalicolare e viene trasportata nel canalicolo biliare da una pompa di esporto ATP-dipendente. La proteina responsabile si chiama MRP2 (multidrug resistance protein).
- BDG e BMG sono deconiugati da enzimi batterici nell'ileo e nel colon e convertita in tetrapirroli privi di colore (urobilinogeno). Il 20% dell'urobilinogeno è riassorbito ed eliminato nelle urine e nella bile.

L'80% della bilirubina è escreta come BDG, il 20% come BMG solo tracce



Bilirubin Metabolism: Overview



Bilirubina sierica: Determinazione:

- Normale: 1 -1.5 mg/dL
- Diazo reazione o reazione di van der Bergh: bilirubina diretta (coniugata: BMG e BDG) ed indiretta (nonconiugata)

Iperbilirubinemie

1. **Aumentata produzione**
 - Emolisi
 - Eritropoiesi inefficace
2. **Ridotta clearance epatica**
 - a) **Ridotto uptake epatico**
 - Ereditario: Gilbert's syndrome
 - Acquisito: farmaci (rifampicina)
 - b) **Alterata coniugazione**
 - Ereditaria: Gilbert's syndrome and Criigler-Najjar's syndrome type 1 and type2
 - Acquisita: epatite in stadio avanzato, cirrosi, latte materno, Lucey Driscoll syndrome (iperbilirubinemia neonatale familiare transitoria dovuta ad un inibitore di UGT1A1 nel siero materno) – cloramfenicolo, gentamicina, novobiocina

Iperbilirubinemie (2)

3. **Alterata funzione escretoria epatica**
 - Ereditaria: Dubin-Johnson syndrome – Rotor syndrome – Colestasi intraepatica ricorrente benigna – Colestasi intraepatica familiare progressiva
 - Acquisita: estrogeni (pillola anticoncezionale) - paraneoplastica
4. **Ostruzione dei dotti biliari**
 - Intraepatica: CBP – Colangite sclerosante primitiva
 - Extraepatica

Gilbert Syndrome

- 10% della popolazione generale
- Genetica: autosomica dominante espressività variabile
- Patogenesis: alterata trascrizione di *UGT1A1* gene
- Bilirubina totale < 4 mg/dL, aumenta con digiuno o disidratazione
- Benigna
- Terapia: non necessaria

Crigler-Najjar Syndrome Type-1

- Molto rara; autosomica recessiva
- Attività di UGT1A1 assente per mutazione nella coding region di *HUG-Br1*
- Bilirubina >20 mg/dL non risponde a fenobarbital
- Morte in epova neonatale per kernikterus
- Teerapa: trapianto ortotopico di fegato

Crigler-Najjar Syndrome Type-2

- Molto rara, autosomica dominante ad espressività variabile
- Attività UGT1A1 ridotta ma non assente
- Bilirubina < 20 mg/dL risponde a fenobarbital
- Prognosi: buona
- Terapia: fenobarbital se livelli di bilirubina alti

Crigler-Najjar Syndrome Type-2



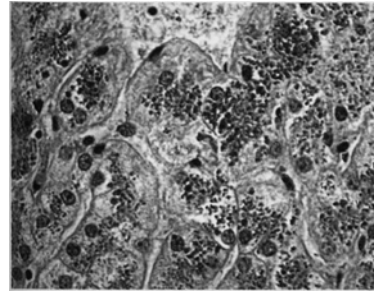
Crigler-Najjar Syndrome Type-2



Dubin-Johnson Syndrome

- Molto rara; autosomica recessiva ;
- Alterata escrezione canalicolare di BMG o BDG per espressione difettiva di MRP2;
- Bilirubina <7 mg/dL, predominantemente coniugata;
- Diagnosi: BSP (bromsulphalein) test: lenta scomparsa (< 20% a 45 min) and caratteristico innalzamento a 90 min (riflusso of BSP coniugata in circolo. Normale coproporfirina in urine ma aumento di of coproporfirina I urinaria (> 80%, in genere 75%); (base molecolare ignota). Non visualizzazione della colecisti alla colecistografia orale
- Istologia: fegato nerastro per pigmento scuro in epatociti (Accumulo lisosomiale di metaboliti di aminoacidi aromatici, substrato di MRP2)
- Prognosi: buona
- Terapia: non necessaria, evitare estrogeni

Dubin Johnson Syndrome: Istologia



Rotor Syndrome

- Rara, autosomica recessiva;
- Alterata escrezione di BMG and BDG per alterato targeting vescicolare di MRP2;
- Bilirubina < 7 mg/dL, predominantemente coniugata
- Diagnosi: BSP test: scomparsa molto lenta (30-50% at 45 min) senza picco secondario; coproporfirina I urinaria < 70%; colecisti visualizzabile a colecistografia orale
- Prognosi: buona
- Terapia: non necessaria

Colestasi Intraepatica Ricorrente Benigna

- Rara; autosomica recessiva con alterata escrezione biliare di vari anioni organici
- Episodi ricorrenti di prurito, malessere ed ittero per settimane-mesi. Primo episodio circa 20 anni.
- Biochimica: elevati ALT, AST, bilirubina, ALP.
- Difetto molecolare: aumentata espressione gene *FIC1*, importante per la escrezione canalicolare di vari composti.
- Prognosi: Buona (non progresaione a cirrosi)
- Terapia: sintomatica per prurito

Colestasi intraepatica paraneoplastica

- Linfoma
- Ca renale (Stauffer's syndrome associata a splenomegalia, si risolve con nefrectomia: overproduzione di citochine che interferiscono con la formazione di bile?)

Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva

- Tre sindromi fenotipicamente correlate
- PFIC type 1 (Byler disease): prima infanzia, inizialmente episodica, progredisce verso malnutrizione, ritardo crescita, cirrosi.
- PFIC type 2
- PFIC type 3: mutazione di MDR3, responsabile di escrezione di fosfolipidi attraverso il canalicolo biliare. Tipicamente associata ad aumento di GGT.

Ittero da Ostruzione Biliare

Obstruction of the Bile Ducts

A. Choledocholithiasis

1. Cholesterol gallstones
2. Pigment gallstones

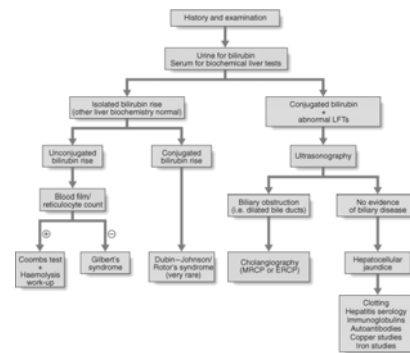
B. Diseases of the bile ducts

1. Inflammation/infection
Examples: primary sclerosing cholangitis, AIDS cholangiopathy, hepatic arterial chemotherapy, postsurgical strictures
2. Neoplasms

C. Extrinsic compression of the biliary tree

1. Neoplasms
Examples: pancreatic carcinoma, metastatic lymphadenopathy, hepatoma
2. Pancreatitis
3. Vascular enlargement (e.g., aneurysm, portal cavernoma)

Algoritmo



Fosfatasi Alcalina (ALP)

- Proteina associata al dominio apicale della membrana cellulare degli epatociti e delle cellule duttali. Fisiologicamente è clivata enzimaticamente e rilasciata nella bile, ma piccole quantità sono anche rilasciate nel sangue. In corso di colestasi (intra o extra epatica) i livelli sierici di ALP aumentano sia per aumentata sintesi che per aumentato rilascio.

Terapia Medica del Prurito Associato ad Ittero Ostruttivo

DRUG	REGIMEN	EFFICACY	ADVERSE EFFECTS
Antihistamines		Rarely provide significant relief apart from sedation	Drowsiness
Diphenhydramine	25-50 mg qid		
Hydroxyzine	25 mg tid		
Cholestyramine	4-6 g 30 min ac (may take double dose at breakfast and skip evening dose)	Beneficial in most patients	Fat malabsorption, decreased absorption of other medications, constipation
Phenobarbital	120 mg/day, dosage adjusted to maintain serum concentration between 10-40 µg/mL	Not superior to placebo in controlled trials	Drowsiness, potent inducer of hepatic enzymes involved in drug metabolism
Ursodiol	13-15 mg/kg/day	Beneficial in intrahepatic cholestasis of pregnancy	No major toxicity reported
Rifampin	300 mg bid	Beneficial in some but not all controlled trials	Inducer of hepatic enzymes involved in drug metabolism, potential hepatotoxicity, red-orange discoloration of secretions
Naltrexone	50 mg qd	Beneficial in small controlled trials	Opiate withdrawal symptoms transiently, rare hepatotoxicity